Aus dem pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing
Vorstand: Professor Dr. S. Oberndorfer.

Ueber histologische Veränderungen in Organen und Geschwülsten nach Röntgenbestrahlung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erwin Horn
aus Ulm a. D.

München 1927

Buchdruckerei Carl Elser, Mühlacker 1928

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät München.
Referent: Professor Dr. **S. Oberndorfer.**

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Literatur

Alberti und Pollitzer: Experimental-biologische Vorstudien zur Krebstherapie. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen Bd. 32. H. 1/2.

Alius, H. J.: Röntgensarkom. Bruns' Beiträge zur klin. Chir. 1928.

Aschoff: zit. nach Prym.

Baensch, W.: Röntgentherapie chir. Erkrankungen. Arch. f. klin. Chir. 1925 Bd. 135, S. 567.

Baensch, W.: Ueber die Beziehung d. Metastasen zum Primärtumor in der Röntgentherapie. Fortschr. Bd. 29. H. 4. S. 499.

Baumann: Sarkomentwicklung nach Röntgenbestrahlung wegen Gelenktuberkulose. Strahlenther. Bd. 25/2. S. 373.

Beck, A.: Zur Röntgenbehandlung d. Mammakarzinoms. Arch. f. klin. Chir. 1924. Bd. 129. S. 194.

Beck, A.: 48. Versammlg. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1924. D. M. W. 1924. Nr. 24. S. 841.

Beck, A.: Bedeutung und Probleme d. Strahlentherapie i. d. Chirurgie. Strahlentherapie Bd. 19/2.

Béclère: Ueber Radiosensibilität der Neoplasmazellen. Strahlenth. Bd. 23. H. 1.

Böhm und Zweifel E.: In wieweit kann man heute aus den mikroskopischen Befunden eine Prognose für die Bestrahlung des Uteruskarzinoms stellen? Zentralbl. f. Gyn. 1926/1. S. 30.

Borst, M.: Allg. Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924. S. Hirzel.

Borak, J.: Der derzeitige Stand der Röntgentherapie der Basedow'schen Krankheit. Strahlenther. Bd. 23/3. S. 519.

Borak J. und Driak F.: Untersuchungen bei röntgenbestrahlten Melanosarkomen. Strahlentherapie Bd. 21. H. 4.

Bumm und Warnekros: zit. nach Prym.

Caspari, W.: Theoretisches zur Strahlenwirkung. D. m. W. 1923. S. 269.

Cavina, G.: Histolog. Untersuchungen in einem Falle von röntgenbestrahltem cervico-mediastinalem Lymphosarkom (Policl. Sez. chir. 1925/5. S. 221) Ref. Fortschr. Bd. 34/3.

Clunet: zit. nach Prym.

Cordes, E.: Ueber Spontanheilungsprozesse beim Sarkom. Beitr. z. klin. Chir. 131/2. S. 301.

Cordua, H.: Die Morphologie der Collumkarzinome des Uterus als Grundlage f. d. Beurteilung ihrer Strahlenempfindlichkeit. Strahlenther. Bd. 22/4.

David, O.: Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Kapillaren. Strahlenther. Bd. 23/2.

David O. und Gabriel G.: Kapillarmikroskop. Untersuchungen üb. d. Tiefenwirkung v. Röntgenstrahlen. 3. Mitteilg. Strahlenther. Bd. 17/1.

David O. und Gabriel G.: Frankfurter Röntgengesellschaft 46. Sitzung 5. 5. 1925. Bericht i. Fortschr. Bd. 34/3.
de la Camp, O.: Die biolog. Grundlagen d. Strahlentherapie d. Tuberkulose. Lehrb. d. Strahlentherapie Bd. 1. S. 913.
Dessauer, F.: Strahlenbehandlung d. Krebses. D. m. W. 1922. Nr. 12.
Dessauer, F.: Grundgesetze der Tiefentherapie. Lehrb. d. Strahlenther. Bd. 1. S. 935.
Dessauer, F.: Ueber das Wesen d. Strahlenwirkung i. Körper. Med. Klinik 1924. Nr. 15. S. 490.
Durschnitz, L.: Röntgenstrahlen u. Haut. Virch. Arch. 252/2-3 S. 665.
Fahr, Th.: Die Haut unter dem Einfluß d. Röntgenstrahlen. Virch. Arch. 254/2. S. 277.
Fahr, Th.: Ref. i. Hamburger ärztl. Verein. D. m. W. 1926. S. 1238.
Franqué v.: zit. nach Prym.
Frick K. und Krüger R.: Gilt das Arndt-Schulz'sche Gesetz für Röntgenstrahlen? Zeitschr. f. klin. Med. 99. 1923. S. 264.
Gold, H.: Aussprache zum Vortrag Borak über: die Röntgentherapie u. d. Organotherapie bei innersekretorischen Erkrankungen. 1. Teil: Schilddrüse. Wiener Röntgengesellschaft 13. 1. 1925. Ref. i. Fortschr. 33/2. S. 266.
Grödel, F. M.: Die biolog. Wirkung d. Röntgenstrahlen spez. i. Lichte d. modernen Kapillarforschung u. d. modernen Entzündungslehre. Fischers med. Buchhandlg. H. Kornfeld, Berlin W. 62.
Großmann, S.: Enorm großes Sarkom des Halses. Vortrag i. d. 17. Sitzg. d. Röntgengesellschaft Petersburg.
Grubauer: Mikroskop. Befunde bei einem mittels Röntgenstrahlen behandelten myelogenen Osteoidsarkom. D. Zeitschr. f. Chir. 184/5-6. S. 289.
Haendly, P.: Patholog.-anat. Ergebnisse d. Strahlenbehandlung. Strahlentherap. 1921. Bd. 12.
Halberstädter: Die Röntgentherapie i. d. inneren Medizin. D. m. W. 1924. Nr. 34. S. 1138.
Hansemann v.: zit. nach Prym.
Heineke und Perthes: Die biolog. Wirkung d. Röntgen- und Radiumstrahlen. Lehrb. d. Strahlentherapie Bd. 1 (herausgegeb. v. H. Meyer, Bremen).
Henkel, M.: Zur Strahlentherapie i. d. Gynaekologie. M. m. W. 1914. S. 227.
Hilsnitz, O.: Früher Nachweis histolog. Veränderungen nach Röntgenbestrahlung a. d. Haut (bei Mäusen) Strahlenther. Bd. 22/3. S. 525.
Holfelder H.: Ist die postoperative Bestrahlung beim Mammakarzinom berechtigt? Strahlentherap. Bd. 22/4.
Holfelder, H.: Die Röntgentherapie a. d. Geb. d. Chir. mit Ausnahme von Krebs und Tuberkulose. Lehrb. d. Strahlentherapie Bd. II. S. 433.
Holthusen, H.: Die Wirkung d. Röntgenstrahlen in biolog. Hinsicht. Strahlentherapie 18/3. S. 241.

Holthusen, H.: Theoret. Grundlagen d. Strahlentherapie d. Karnzinoms. Lehrb. d. Strahlentherapie Bd. I. S. 803.
Holzknecht, G.: Gibt es eine Reizwirkung d. Röntgenstrahlen? M. m. W. 1923. Nr. 24. S. 761.
Holzknecht, G.: Schilddrüsenkarzinom und Röntgenbestrahlung. Wien. klin. Wochschr. 1924. Nr. 17. S. 419.
Holzknecht und Pordes, F.: Zur Erkenntnis des Wesens d. Röntgenwirkung. Wien. klin. Wochschr. 1925/41.
Holzknecht und Pordes, F.: Ideenbewegung, Naturgesetze und Hypothesen zur Frage d. Röntgenreizwirkung. Strahlentherap. 16/6. S. 728.
v. d. Hütten: zit. nach Prym.
Jaksch v.: zit. nach Prym.
Jüngling, O.: Röntgenbehandlung d. Knochen- und Gelenktuberkulose. Lehrbuch d. Strahlentherap. (H. Meyer) Bd. II. S. 353.
Jüngling, O.: Strahlentherapie bei Mund- und Kieferkrankheiten. D. zahnärztl. Wochschr. 1924. Nr. 3. S. 24.
Jüngling, O.: Röntgenbehandlung chir. Krankheiten. Leipzig. S. Hirzel 1924.
Kirch: Verhandlg. d. Deutsch. path. Gesellsch. 1921 (blastomatöse Xanthome).
Krause, P.: Ref. i. d. med. naturwissenschaftl. Gesellsch. z. Münster (Westfalen). Med. Klinik 1926. Nr. 29. S. 1127.
Krause u. Ziegler: Exp. Untersuchg. üb. d. Einwirkung d. Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. Fortschr. Bd. X. S. 126.
Krecke: Röntgenverbrennungen, Röntgenkarzinom, Röntgensarkom. Ref. Fortschr. Bd. 34/3.
Kretz R.: zit. nach Prym.
Krömecke, F.: Ueber d. Einwirkung d. Röntgenstrahlen auf die roten Blutk. Strahlentherapie Bd. 22/4.
Krötz: 16. Tagung d. Deutsch. Röntgengesellsch., Bad Nauheim.
Kroetz, Chr.: Zur Biochemie d. Strahlenwirkungen. 1. Mitteilg.: Der Einfluß ultravioletter und Röntgenstrahlen auf die aktuelle Blutreaktion u. a. d. Erregbarkeit d. Atemzentrums. Biochem. Zeitschr. 1924. Bd. 151. S. 146.
Landau, W.: Die Wirkung d. Röntgenstrahlen. Med. Klinik 1926. Nr. 12. S. 460.
Lange D. und Fränkel M.: Die Wirkung d. Röntgenstrahlen auf Tuberkelbazillen. Klin. Wochschr. 1923. Nr. 25. S. 1161.
Langemak, O.: Schädelsarkom durch Operation mit nachfolgender Röntgenbestrahlung geheilt seit 6 Jahren. Zentralbl. f. Chir. 1923. Nr. 36. S. 1392.
Loeb, L.: Ueb. d. Wirkung d. Röntgenstrahlen und radioaktiven Substanzen auf lebendige Zellen und lebendiges Gewebe. Ref.: Fortschr. Bd. 30/3 bis 4. S. 384.
Marchand und Krehl: Handbuch d. allg. Pathologie Bd. 4. 1. Abteilg.
Markowits: Beitrag zur experimental-biolog. Strahlenforschung d. Krebses. Strahlentherapie Bd. 21/1.
Martini, E.: zit. nach Prym.
Mayer A., Tübingen: Erfahrungen üb. d. Behandlung des Uteruscollumkarzinoms mit Vorbestrahlung und nachfolgender Operation. Zentralbl. f. Gyn. 1922. Nr. 40. S. 1599.

Mayer, Karl: zit. nach Prym.
Miescher: Zur Histologie d. Röntgenveränderungen. Schweiz. med. Wochschr. 1925/14. (8. Kongreß d. Schweiz. dermatolog. Gesellschaft Sept. 1914).
Natter und Schinz: Tierexperimentelle Röntgenstudien zum Krebsproblem. 1. Gibt es eine Reizdosis bei malignen Tumoren? Mitteilg. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1923. Bd. 36.
Necker: zit. nach Prym.
Nemenow, W.: Beitrag z. Theorie d. biolog. Wirkung d. Röntgenstrahlen. Strahlentherapie Bd. 20/2.
Nürnberger: Ueber d. Einfluß d. Röntgenstrahlen auf den Uterus d. weißen Maus. Zugleich ein Beitrag z. histologisch. Strahlenwirkung überhaupt. Strahlentherap. 1920. Bd. X. S. 874.
Oberndorfer, S.: Ueber histolog. Veränderungen bei mit radioaktiven Substanzen bestrahlten Tumoren. Verhandlg. d. Deutsch. path. Gesellschaft 1914. S. 295.
Oberndorfer, S.: Die pathologische Anatomie in der Röntgentherapie. Lehrbuch d. Röntgenkunde (Rieder und Rosenthal), Bd. III.
Opitz, E.: Zum Problem der Krebsbestrahlung. Klin. Wochschr. 1923. Nr. 49. S. 2232.
Opitz, E.: Die biolog. Grundlagen der Strahlenbehandlung d. Karzinoms. 1. Strahlentherapie Bd. 21/3.
2. Lehrb. d. Strahlentherapie (Meyer) Bd. 1.
Opitz, E.: Ueber d. Ursachen d. Erfolge bei Strahlenbehandlung des Gebärmutterkrebses. M. m. W. 1923. Nr. 42. S. 1299.
Perthes, G.: siehe Heineke und Perthes.
Petersen, O. H.: Die Röntgenbehandlung d. Lymphdrüsentuberkulose. Lehrb. d. Strahlentherapie Bd. II. S. 329.
Pfahler, G. E.: Strahlungstherapie bei Brustkrebs. Fortschr. Bd. 30 H. 1—2. S. 46.
Pfeiffer: zit. nach Prym.
Philipp, E.: Die Dauerbestrahlung d. Portiokarzinoms mit Radium. M. m. W. 1925. Nr. 42. S. 1769.
Pidone, M.: Schädigungen des Fettgewebes d. Mamma nach Röntgenbestrahlungen. (Arch. di Radiol I/5. Sept.—Okt. 1925. S. 738). Ref. Fortschr. Bd. 34/3.
Piergrossi, L.: Die Radiosensibilität des Krebses und ihr Verhalten zur Zellteilung. Ref. Fortschr. Bd. 34/1—2.
Piney, A.: Einige Veränderungen im Blut u. d. blutbildenden Organen als Resultat der Röntgenbestrahlung (Brit. med. J. 1925/II. S. 343). Ref. Fortschr. Bd. 4/3.
Pordes, F.: Ueber den Begriff „Reiz" in d. Röntgenologie. Fortschr. Bd. 38. H. I. S. 84.
Pordes, F.: Ist zur Erklärung d. Röntgenwirkung d. Annahme von Funktions- und Wachstumsreiz notwendig? Strahlenther. 1923. Bd. 15. S. 640.

Prym, P.: Die therap. Röntgenbestrahlungen v. patholog.-anatom. Standpunkte. In P. Krause: Handb. d. Röntgentherapie, Lieferung V. Leipzig 1924.
Prym, P.: Histolog. Veränderungen nach therap. Röntgenbestrahlg. beim Karzinom. Strahlentherapie Bd. 21/2. S. 319.
Regaud: Strahlentherapie der Zervixkarzinome. Fortschr. Bd. 35/2, S. 288.
Reichel: Zur Spontanheilung maligner Tumoren. M. m. W. 1922. Nr. 10. S. 289.
Reichold: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Mitosen im Karzinomgewebe. M. m. W. 1921. S. 881.
Rave, F.: zit. nach Prym.
Sauerbruch und Lebsche: Die Behandlung d. bösartigen Geschwülste. D. m. W. 1922. Nr. 3, 4 und 5.
Schinz, H. R.: Biolog. Grundlagen d. Strahlentherapie. (Verhandlg. d. Deutschen Röntgengesellschaft 1924.) Fortschr. Bd. 15. S. 101.
Schinz, H. R.: Grundfragen d. Strahlenbiologie. Klin. Wochschr. 1924. Nr. 51 und 52.
Schittenhelm und Meyer-Betz: zit. nach Prym.
Schmerz: Die Röntgenradiotherapie d. chir. Tuberkulose. Beitr. z. klin. Chir. 1912. Bd. 81. S. 634.
Schönleber, W.: Tod an Peritonitis nach Röntgenbestrahlung bei Peritonealkarzinose. Strahlentherapie 1921. Bd. 13. S. 126.
Scholtz: Ueber d. Einfluß d. Röntgenstrahlen a. d. Haut im gesunden und kranken Zustande. Arch. f. Derm. u. Syph. 1902. Bd. 59. S. 87.
Schreus, H. Th.: Der Verlauf d. Röntgenerythems, mit histolog. Untersuchungen. D. m. W. 1925. S. 359.
Schwarz, G.: Zur Biologie bestrahlter Geschwülste. Strahlentherap. Bd. 20/1, S. 67.
Schwarz G., Czepa und Schindler: Zum Problem der wachstumsfördernden Reizwirkung d. Röntgenstrahlen b. höheren Pflanzen. Fortschr. Bd. 31.
Seidemann, H.: Beitrag z. Operabilität inoperabler Uteruskarzinome nach Bestrahlung. Strahlentherapie Bd. 22/3. S. 554.
Seitz und Wintz: zit. nach Prym.
Siedamgrotzky: Verhalten der Hautkapillaren im röntgenbestrahlten Gebiet. Strahlentherapie Bd. 19/1.
Simon, H.: Die neueren Ergebnisse der Geschwulstforschung in ihrer Bedeutung f. d. Chirurgie. Bruns Beitr. Bd. 131/I. S. 70.
Simons, A.: Experimenteller Beitrag z. Problem d. wachstumssteigernden Wirkung der Röntgenstrahlen auf normales menschliches Gewebe. Fortschr. Bd. 30/3—4. S. 300.
Singer: Zeitschr. f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkd. Bd. 17. H. 3. 1927.
Sittenfield, M. J.: Bestrahlung und Recidiv nach operiertem Brustkrebs. (The Journ. of Radiol. Nov. 1922) Ref. Fortschritte Bd. 30/5—6. S. 623.
Stephan, R.: zit. nach Krehl und Marchand Handb. d. allg. Pathologie.

Strauß, O.: Experimentelle Studien über gewisse biolog. Strahlenwirkungen. Strahlentherapie 1922. Bd. 14. S. 81.
Strauß, O.: Ueber Krebs und Krebsbehandlung. Med. Klinik 1926. Nr. 7 und 8.
Strauß, O.: Schädigungen durch Röntgen- und Radiumstrahlen. Lehrb. d. Strahlentherapie (Meyer) Bd. 1. S. 979.
Voltz, F.: Sensibilität und Sensibilisierung i. d. Strahlentherapie. Fortschr. Bd. 29/1. S. 61.
Wätjen, J.: Zur Pathologie d. Strahlenwirkung. Strahlentherapie Bd. 22/4.
Waters: On the treatment of goitre by radiation. (Americ. J. of Roentg.) Ref. Zentralbl. f. Chir. 1923.
Wail, S. S. und Frenkel, S. R.: Ueber d. Einfluß d. Röntgenstrahlen auf das Zellplasma. Virch. Arch. Bd. 257/3.
Werner, R.: Karzinome und Sarkome. Lehrb. d. Strahlentherap. (Meyer) Bd. II. S. 171.
Wetterer, J.: Handbuch d. Röntgen- und Radiumtherapie. München-Leipzig 1920. Otto Nemmich.
Wintz, H.: Erfahrungen mit der Röntgenbehandlung d. Karzinoms. Strahlentherapie Bd. 21/3.
Wittkowsky, C.: Die Röntgentherapie d. Blutkrankheiten. Fortschr. Bd. 34/5. S. 739.
Wolbach (Boston): Zusammenfassung der Wirkung wiederholter Röntgenbestrahlungen d. menschlichen Haut, die der Bildung von Krebs vorhergehen. (Amer. Journ. of Roentg. XIII/2. Febr. 1925. S. 139—143.) Ref. Fortschr. Bd. 33/4. S. 631.
Zimmern und Battez: Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Schilddrüse des Kaninchens. (Arch. d'Elektr. med.) Ref. Therap. Mon.Heft 1912. S. 677.

Mit der wissenschaftlichen Erforschung der Wirkung der Röntgenstrahlen ist eine recht bedeutende Aufgabe der pathologischen Anatomie zugefallen. Ihr oblag es vor allem, bei den ersten unsicheren Versuchen, die strahlende Energie therapeutisch zu verwerten, dafür die anatomischen Grundlagen zu schaffen, ohne die eine zielbewußte Therapie hätte nie zustande kommen können.

Konnte bei dem in erster Linie für die Strahlenbeeinflussung ausgewählten Objekt, dem örtlich erkrankten Gewebe, klinisch eine günstige Wirkung festgestellt werden, so mußte sich dies an histologisch wahrnehmbaren Veränderungen erkennen lassen, die sich einmal an dem erkrankten Gewebe selbst offenbaren mußten, andererseits aber auch an seiner nicht erkrankten Umgebung zum Ausdruck kommen konnten. Gerade dieser Beeinflussung der nicht erkrankten Umgebung mußte die histologische Untersuchung besondere Beachtung schenken; denn zeigte sich, daß neben dem erkrankten Gewebe auch hier Störungen durch die Strahlen ausgelöst wurden, so erwies sich die strahlende Energie als ein Mittel von recht bedenklichen Wirkungen, sobald es krankhaftes, wie gesundes Gewebe etwa in gleicher Weise und Schnelligkeit beeinflußte.

Allein aus diesen Ueberlegungen schon mußte ein enges Zusammenarbeiten von Klinik und pathologischer Anatomie zu unumgänglicher Notwendigkeit werden. Für die pathologische Anatomie wurde diese Zusammenarbeit äußerst anregungsreich; denn mit den ihr von der Klinik zur Verfügung gestellten Angaben über Art, Anwendungsdauer und Intensität der angewandten Bestrahlung konnte sie die Wirkung auf bestimmte Gewebe studieren und zu manchen Problemen der allgemeinen Biologie Stellung nehmen.

Was die an den erkrankten Geweben nach Bestrahlung einsetzenden Veränderungen betraf, so erkannte man bald, daß diese sich kaum wesentlich unterschieden von denen, die man auch bei der Einwirkung anderer Schädigungen, wie thermischer, chemischer

und physikalischer Natur, beobachten konnte (Loeb), die auch denen wieder glichen, die vom spontanen Gewebszerfall bekannt waren. Hierin liegt gerade die Hauptschwierigkeit für die histologische Untersuchung: zu entscheiden, ob die vorgefundenen Struktureigentümlichkeiten als Folge der Bestrahlung anzusehen sind oder spontane Variationen des pathologischen Geschehens darstellen, worauf Prym besonders aufmerksam macht. Eine Sonderstellung nimmt die Strahlenwirkung gegenüber anderen Schädigungen insofern ein, als im Gegensatz z. B. zu der gewöhnlichen Verbrennung die Wirkung nicht unmittelbar morphologisch erkennbar hervortritt, sondern erst nach einer gewissen, von verschiedenen Bedingungen abhängigen Zeitspanne sich nachweisen läßt.

Den hochgespannten Erwartungen, die sich der Anfangszeit der Strahlenbehandlung, besonders bösartiger Neubildungen, anschloß, den optimistischen Berichten über glänzende Ergebnisse mit vollständiger Heilung, folgte schon nach kurzer Zeit die Ernüchterung mit einer Periode der Skepsis, die bis in die Gegenwart reicht.

Zweifellos haben histologische Befunde an bösartigen Neubildungen neben den allmählich bekannt werdenden klinischen Erfahrungen viel dazu beigetragen, daß im Laufe der Zeit ein Wechsel in der ganzen Strahlenanwendungsweise vorgenommen wurde. Dazu kam die immer größer werdende Erfahrung über Spätschädigungen normaler Gewebe nach Anwendung strahlender Energie, die deutlich zeigte, daß eine auch anfänglich ganz zurücktretende Beeinflussung der normalen Umgebung doch späterhin sehr schwere Folgezustände nach sich ziehen konnte.

So kam es, daß sich das Interesse nicht mehr wie anfangs nur der Vernichtung krankhaften Gewebes zuwandte, man begann auch, das Verhalten der Umgebung eingehend zu berücksichtigen. Dies führte nunmehr dazu, daß man für die Vernichtung des Geschwulstgewebes eine Hauptwirkung dem umgebenden gesunden Gewebe zusprach und viele Strahlentherapeuten sich zum Grundsatz machten, dieses umgebende Gewebe in seiner Vitalität nicht zu schädigen.

Als Rückwirkung auf den anfänglich so hoch geschraubten Optimismus glaubt man heute vielfach nicht mehr, daß es stets gelingen könnte, eine Neubildung allein durch Strahlenwirkung, d. h. durch

Abtötung der spez. Geschwulststellen, zu beseitigen. Was erreicht werden kann, scheint nach dieser Auffassung wohl eine Beeinflussung des Gewebes im regressiven Sinne zu sein, die aber nur den Boden für die weitere Tätigkeit von Seiten des umgebenden Gewebes zur restlosen Beseitigung der krankhaften Gewebsteile vorbereiten soll. Des weiteren hat man erkannt, daß die strahlende Energie nicht nur das gesunde Gewebe in der Umgebung lokaler Erkrankungsherde zu beeinflussen vermag, sondern auch den Gesamtorganismus, was zu einer ganz neuen Einstellung der Therapie Veranlassung geben mußte.

Für die Feststellung der Röntgenstrahlenwirkung auf pathologisch verändertes Gewebe ergeben sich mancherlei Schwierigkeiten. Bei unseren Untersuchungen sind wir in erster Linie auf Probeschnitte und Obduktionsergebnisse angewiesen, die uns immer nur Zustandsbilder offenbaren, Querschnitte eines im Fluß befindlichen Geschehens, das je nach dem Zeitpunkt der Untersuchung ein äußerst wechselndes sein wird. In dieser Erkenntnis liegt zugleich die Beschränkung, die der histologischen Untersuchung am bestrahlten Gewebe hinsichtlich ihrer Rückschlüsse auf den Ablauf geweblicher Veränderungen aufzulegen ist.

Im Folgenden will ich versuchen, die Wirkung der Röntgenstrahlen auf verschiedene Organe und Geschwülste an Hand von histologischen Untersuchungen aus dem pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing festzustellen unter Berücksichtigung neuzeitlicher strahlenbiologischer Gesichtspunkte. Die mikroskopischen Untersuchungen wurden ausgeführt von Herrn Professor Dr. S. Oberndorfer. Bezüglich der Literatur, die heute einen so ungeheuren Umfang hat, daß es unmöglich ist, sie restlos zu erfassen, glaubte ich, mich auf die neueren Arbeiten beschränken zu dürfen, da ja die älteren Berichte im Wesentlichen bereits in verschiedenen Sammelwerken zusammengestellt sind. Verwertet wurden in erster Linie solche Arbeiten, in denen die bestrahlten Gewebe histologisch untersucht werden konnten. Das erklärt auch den verhältnismäßig geringen Umfang des Literaturverzeichnisses.

Zunächst möchte ich in aller Kürze auf die Vorstellungen eingehen, die man sich gegenwärtig über die biologische Wirkung

der Röntgenstrahlen macht. Hier ist es vor allem die Zelle, die in ihrem Verhalten den Strahlen gegenüber besonders eingehenden Studien unterworfen wurde; zeigte sich doch, daß die Strahlenwirkung in tatsächlichen, mikroskopisch erkennbaren Störungen des Zellaufbaues ihren Ausdruck findet. Wenn gewisse Forscher, wie Groedel, versuchen, die biologische Strahlenwirkung nicht an den Zellen, sondern am Kapillarsystem und dem Gefäßnervenapparat als Ausgangspunkt zu studieren, so hält dem Wätjen wohl mit Recht entgegen, daß auch die Kapillarwandungen und nervösen Gefäßendapparate Zellen bezw. zelluläre Abkömmlinge sind, sodaß also die Verschiebung der Einstellung zum strahlenbiologischen Problem nur eine scheinbare ist.

Die Art und Weise, wie die Röntgenstrahlen in der Zelle ihre Wirkung ausüben, hat bekanntlich zu verschiedenen Vorstellungen Anlaß gegeben. Verhältnismäßig sehr wohl unterrichtet sind wir über den physikalischen Vorgang der Absorption der Strahlung im Gewebe und nach ziemlich allgemeiner Auffassung kommen doch nur absorbierte Strahlen für den biologischen Effekt in Betracht. Dieser Vorgang beruht — wenn man versucht, ihn auf eine allerdings sehr kurze Formel zu bringen —, auf einer Energieumwandlung unter Emission von Elektronen und charakteristischer Strahlung (Küstner).

Das biologische Geschehen bei der Absorption der Strahlen dagegen ist immer noch ein umstrittenes Problem. Von den verschiedenen Theorien nimmt die Holthusen'sche eine „photochemische Reaktion" an, die unter Zugrundelegung der Bohr'schen Atomvorstellungen im wesentlichen auf einer Wirkung auf die Elektronen des getroffenen Atoms, von der einfachen Aenderung ihrer Bahn bis zur Dissoziation der Moleküle, beruht.

Nach einer anderen Ansicht liegt das Entscheidende der biologischen Strahlenwirkung in Entladungsvorgängen an den Zellkolloiden, d. h. in Störungen der Spannungsdifferenzen, die bis zur Ausfällung suspendierter Teilchen führen können.

Viel beachtet wurde eine neuere Anschauung: die **Punktwärmentheorie** von Dessauer, die besagt, daß durch die Wiedervereinigung der getrennten Ionen Stöße von erheblicher kinetischer Energie an außerordentlich kleinen Punkten erfolgen, was gleichzusetzen ist

einer starken Temparaturerhöhung an diesen Punkten. Dadurch kommt es, nach der **Nekrohormonentheorie** Caspari's, zur Eiweißgerinnung, wodurch Zerfallsprodukte, „Nekrohormone", entstehen, die für alle bekannten Erscheinungen der biologischen Strahlenwirkung verantwortlich gemacht werden. Demnach würden sich die primären Vorgänge am Eiweißmolekül abspielen, wobei an eine Denaturierung mit nachfolgender Koagulation zu denken ist (W. Landau).

Opitz lehnt die Punktwärmentheorie Dessauer's ab mit der Begründung, daß die biologischen Wirkungen, die wir beobachten, unmöglich den Strahlen selbst zugeschrieben werden können, weil deren Energie viel zu gering sei. Es könne sich höchstens darum handeln, daß Kräfte, die in dem bestrahlten Medium selbst ihren Sitz haben, ausgelöst würden. Die Wirkung würde dann ganz wesentlich von Spannungen abhängen, die in dem Gewebe selbst sich finden, womit sich ohne weiteres die ungeheuere Verschiedenheit der biologischen Wirkungen erklärte. Der Angriffspunkt dürfte nach Opitz am ehesten in der kolloidalen Beschaffenheit der Zell- und Gewebssäfte zu suchen sein.

Die Wirkungen in der Zelle, die mikroskopisch hervortreten, bestehen in erster Linie in einer Zellschädigung. Röntgen- und Radiumstrahlen haben die Eigenschaft gemeinsam, unter gegebenen Bedingungen solche Schädigungen an den Zellen hervorzubringen, vorausgesetzt, daß sie in genügender Stärke einwirken können und daß die Zellen sich in einem Zustand befinden, wo sie für Reize, als welche die Strahlen der lebendigen Substanz gegenüber zu gelten haben, empfänglich sind. Versuche haben gezeigt, daß sich an Zellen, die zum Zwecke der Ueberimpfung dem Körper entnommen und außerhalb des Körpers in vitro bestrahlt wurden (z. B. Krebszellen, auch Blutzellen), selbst mit noch so großen Bestrahlungsdosen keine Wirkung erzielen lassen (Opitz). Die Strahlenempfänglichkeit ist bekanntermaßen abhängig von der Strahlenabsorptionsfähigkeit der Zelle und diese dürfte keineswegs für alle Zellen die gleiche sein.

Waren Degenerationserscheinungen an den Zellen als Strahlenwirkung sichergestellt, so mußte es weiterhin besonders interessieren,

zu erfahren, welche Bestandteile der Zelle es sind, die den Angriffspunkt der Strahlen bilden, ist es der Zellkern oder der Zell-Leib?

Es ist bekannt, daß von verschiedenen Untersuchern als erster Angriffspunkt der Zellkern genannt wird. Dieser Schluß ist sehr naheliegend; denn, sobald irgend welche erkennbaren degenerativen Veränderungen am bestrahlten Gewebe vorliegen, werden wir sie am eindrucksvollsten an den Zellkernen zu sehen bekommen, schon infolge der stärkeren Färbbarkeit der Kernsubstanzen gegenüber dem Protoplasma. Die Veränderungen am Kern unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen, die man auch sonst nach Einwirkung schädigender Stoffe auf die Zellen beobachten kann und die beim örtlichen Zell- und Gewebstod allgemein bekannt sind. Damit ist jedoch noch keineswegs erwiesen, daß der Kern das zuerst und allein geschädigte Zellsubstrat ist; noch weniger, daß es innerhalb des Kernes das Chromatin ist, das als Angriffspunkt für die Strahlen zu gelten hat. Viel wahrscheinlicher erscheint die Ansicht von Loeb, der sich für eine gleichzeitige Einwirkung der Strahlen auf Kern und Protoplasma ausspricht. Bei dem innigen räumlichen, wie biologischen Zusammenhang zwischen Kern und Protoplasma wird wohl die Schädigung des einen Zellteils unmittelbar die des anderen nach sich ziehen können. Wird dabei neben dem Zerfall des Chromatins oder der Verklumpung (Pyknose) nun auch die so oft als Strahlenschädigung beschriebene Kernaufblähung beobachtet, so können dafür ebenso Störungen im Flüssigkeitsaustausch zwischen Kern und Plasma verantwortlich gemacht werden, die wiederum mit primären Störungen des Protoplasmas in Zusammenhang stehen. Es ist eben wesentlich schwerer, im histologischen Bild feine Protoplasmastörungen zu erkennen als solche am Kern, der durch seine intensiv sich färbende Chromatinsubstanz leicht die Aufmerksamkeit des Beobachters auf sich zieht. Recht bemerkenswert zur Klärung dieser Frage sind Untersuchungen aus neuerer Zeit von Nürnberger, Wail und Frenkel über das Verhalten des Zellprotoplasmas unter der Wirkung von Röntgenstrahlen. Die Autoren konnten zeigen, daß bei besonderer Färbetechnik an den Plastosomen schon markante Veränderungen wie Verklumpung, Schwund, Auftreten abnormer Formen festzustellen sind, bevor sich am Kern nachweisbare Veränderungen zeigen.

Wie die Veränderungen am Kern, so sind auch die am Protoplasma grundsätzlich derselben Art, wie man sie auch sonst bei Degenerationserscheinungen der Zelle findet, können also auch hier in Vakuolisierung, Verfettung, Gerinnung und Auflösung bestehen.

Was die Veränderungen des Kernchromatins betrifft, so findet man in den bestrahlten Zellen auch Kernteilungsanomalien, die darauf hindeuten, daß für die Strahlenbeeinflussung besondere Lebens- und Funktionsphasen von ausschlaggebender Bedeutung sein können. Die Karyokinese wird offenbar in ihrem Ablauf gestört, sodaß sie atypische Formen annimmt, oder gar nicht zur Entwicklung kommt. Hemmungen in der Karyokinese können histologisch nicht ohne weiteres erkannt werden, dagegen lassen Kernteilungsanomalien wohl gewisse Rückschlüsse auf Störungen im Entwicklungsablauf der Kernteilung ziehen. Hier hat die experimentelle Forschung ergänzend einzugreifen.

Nimmt man vom Kern an, daß die Strahlenempfindlichkeit je nach der Lebensphase eine verschiedene ist, so wird dasselbe auch für das Protoplasma anzunehmen sein. Pordes spricht von Empfindlichkeitsdifferenzen zwischen funktionierenden Zellteilen und den relativ ruhenden, was sowohl auf den Kern, wie auf das Protoplasma bezogen werden kann. Andere Forscher sind zu der Ansicht gekommen, daß die Radiosensibilität einer Zelle wesentlich vom jeweiligen Phasenzustand des Zellinhalts abhängig ist. So reagiert nach Philipp die Zelle desto leichter, je dünnflüssiger der Inhalt ist, was besonders im Stadium der Mitose der Fall sein soll. Perthes, Nemenow u. a. sehen die größte Strahlenempfindlichkeit allgemein im Stadium der Kernteilung, während Markovits die Einschränkung macht, daß dies nur für die Zellen mit indirekter Teilung (Mitose, Karyokinese) gelte, die Zellen mit direkter Teilung dagegen am empfindlichsten seien in der Zeit ihrer geringsten Vermehrung.

Bekanntlich unterscheiden sich die einzelnen Zellarten weitgehend nach dem Grade ihrer Strahlenempfindlichkeit. Auf Grund der Ergebnisse der histologischen Forschung können wir auch bereits etwas über die verschiedenen Empfindlichkeitsgrade der Zellen aussagen. Versucht man, die Organzellen normaler Gewebe nach diesem

Gesichtspunkt einzuteilen, so kennen wir: 1. höchst empfindliche Zellen, dazu gehören unter anderen die Keimzellen und die Zellen des lymphatischen und haematopoetischen Apparates; 2. weniger empfindliche, wie die Epithelgewebe der Haut, die Haare und Schweißdrüsen; 3. am wenigsten empfindliche, wie Muskeln und Knochen.

Diese Empfindlichkeitsskala von Zellen normaler Gewebe scheint eine gewisse Gesetzmäßigkeit in sich zu schließen, die an biologische Faktoren der betreffenden Zellarten gebunden ist (Wätjen). Je unentwickelter, je embryonaler der Zellcharakter, je größer die Entwicklungspotenzen einer Zelle sind, desto strahlenempfindlicher ist sie (Voltz). Beispiel dafür sind die Keimzellen.

Das lymphatische Gewebe, das nach Schinz nicht als ein Dauergewebe, sondern als ein Mausergewebe anzusprechen ist, das während des ganzen Lebens eine wohl dauernd im Fluß befindliche Zu- und Abnahme beobachten läßt, die durch die verschiedenartigsten Lebenseinflüsse bedingt wird, stellt an sich ein Gewebe dar, dessen Zellen neben einer gewissen Hinfälligkeit auch große reproduktive Kraft haben.

Auch das Epithelgewebe der Haut ist stetiger Regeneration unterworfen. Das beweisen vor allem die eigenen Keimschichten der Epidermis und der Haarfollikel zur Genüge.

Muskeln und Knochen sind demgegenüber mehr als Dauergewebe zu bezeichnen, deren reproduktive Kraft unter normalen Verhältnissen weit geringer ist, als die der angeführten Gewebe.

Bergonié und Tribondeau haben daraus die Sätze hergeleitet, daß die Strahlenwirkung auf die Zelle abhängig ist: 1. von der Größe ihrer reproduktiven Kraft, 2. von der Länge ihres karyokinetischen Werdegangs und 3. von der definitiven Bestimmung ihrer Morphologie und Funktion.

Daraus ergibt sich, daß die Wirklichkeit einer Strahlenbeeinflussung für alle Gewebe des Körpers vorhanden ist. Da der Aufbau eines Organs bedingt ist durch eine Mischung verschiedenartiger Gewebsbestandteile, werden sich bei dem Zusammentreffen höchst empfindlicher Zellen mit ganz wenig empfindlichen nach Bestrahlung von selbst sehr markante Bilder ergeben, auf der einen Seite stärkste Einwirkung, auf der anderen ganz zurücktretende,

möglicherweise vorerst gar nicht zu erkennende Wirkung. Die Strahlen haben also gewissermaßen eine Auswahl getroffen, doch liegt eine spezifische Wirkung, die sich ausschließlich oder fast ausschließlich auf eine bestimmte Zellgruppe beschränkt, nicht vor. Eine Art elektiver Wirkung kann insofern angenommen werden, als man damit das Zeitmaß des Auftretens der zum sichtbaren Ausdruck kommenden Beeinflussung meint. Dieselbe „elektive" Wirkung konnte Wätjen für das lymphatische Gewebe nach Einwirkung einer ganzen Reihe endogener und exogener schädlicher Stoffe (z. B. Arsenik) bei bestimmter Dosierung beobachten.

Auch Schinz vertritt die Ansicht, daß die Röntgenstrahlen keine absolute Sonderstellung in ihrer Wirkungsweise einnehmen und daß sie keine Veränderungen erzeugen, die nicht auch durch andere Reize hervorgerufen werden können. In der Möglichkeit, mit Strahlen elektiv zu wirken, sieht er kein Attribut dieser Strahlen, sondern eine allgemeine Eigenschaft der lebendigen Substanz, die eben in einer verschiedenen Empfindlichkeit zum Ausdruck kommt.

Diese Ueberlegungen, in der Hauptsache aus Erfahrungen am normalen Gewebe entstanden, finden nun weitgehende Ergänzung und Bestätigung bei der Strahleneinwirkung auf pathologisch verändertes Gewebe. Die praktische Erfahrung lehrt, daß ein pathologisches Gewebe eine viel größere Strahlenempfindlichkeit besitzt, als das normale Gewebe, aus dem es hervorgegangen ist (Halberstädter). Es ist eine genügend bekannte Tatsache, wie günstig lymphatische Leukaemien, Lymphome und Lymphosarkome auf die Bestrahlung ansprechen. Auch die echten Neubildungen sind in ihrer Radiosensibilität von derjenigen ihres Muttergewebes abhängig und es wird verständlich, daß wir die höchste beim Lymphosarkom, die niedrigste beim Chondroosteosarkom finden.

Wir wollen nunmehr an einigen Probeexcisionen, Sektions- und Operationsbefunden die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf pathologisch verändertes Gewebe untersuchen.

Es wurde bereits betont, daß die **lymphatische Leukaemie** zu den strahlenempfindlichsten pathologischen Zuständen gehört, die wir kennen. Deshalb gilt auch hier die Röntgenbehandlung als die Therapie der Wahl, wenngleich damit bis heute eine Dauer-

heilung noch nicht erreicht werden konnte. Bemerkenswert ist, daß die histologische Untersuchung bisher noch nicht vermocht hat, in den bestrahlten Organen Veränderungen festzustellen, die mit Sicherheit als Bestrahlungsfolgen anzusprechen sind, obgleich solche bei den offenkundigen klinischen Erfolgen vorhanden sein müssen. Wahrscheinlich ist der Grund hiefür darin zu suchen, daß fast alle Fälle erst längere Zeit nach der letzten Bestrahlung der Untersuchung zugänglich werden, sodaß eine richtige Beurteilung der fraglichen Veränderungen bei den enorm raschen Umwandlungen in solchen Geweben unmöglich ist.

S. 300/26: Uns liegt ein Fall von lymphatischer Leukaemie vor bei einem 58jähr. Patienten H. Cl., der im Krankenhaus München-Schwabing zweimal bestrahlt wurde und 10 Tage nach der letzten Bestrahlung starb.

1. Bestrahlung 8. IV. 1926: Milzgegend von vorne bei seitlicher Lagerung; Feldgröße rund 10:10 cm; 190 k. V, 2,5 M. A. 50 cm Fokusabstand; Filter: 0,5 Cu 1,0 Al. Funkenstrecke 22 cm Dauer: 22 Minuten (ohne Strahlensammler).

2. Bestrahlung 8 Tage später, am 16. IV. 1926: unter den gleichen Bedingungen.

Im Laufe der Behandlung nahm die Anaemie noch weiter zu, ebenso stieg die Zahl der Lymphozyten von 93% auf 98,7% an.

Die am 26. IV. 1926 vorgenommene **Obduktion** ergab:

Hochgradige Schwellung der Lymphdrüsen und lymphatischen Organe. Hochgradiger Milztumor (Milzkapsel etwas verdickt und mit dem Zwerchfell verwachsen; Gewicht 1 kg. Masse 19:15:6 cm; Konsistenz sehr derb; auf dem Schnitt von dunkelbraun-roter Farbe, Follikelzeichnung eben noch erkennbar). Lmphatisch-leukaemische Infiltrate in der Leber (inter- und intraazinös), lymphatisch-leukaemische Infiltration der Lymphfollikel des Coecums und der Appendix, sowie in geringerem Grade des Colon transversum mit Verdickung der Wand und geschwüriger Veränderung der Schleimhaut. Haematopoetisches Knochenmark. Hochgradige Anaemie.

Histologischer Befund:

Milz: relativ zellarm, an einzelnen Stellen stärkere Lymphocytenanhäufung. Sinuszeichnung nicht deutlich, keine fibrösen Verdichtungen. Trabekel verdickt, zellarm. Pulpa im Ganzen hyperaemisch, Pulpastruktur mit Ausnahme der zellreicheren Stellen erkennbar. Kapsel verdickt. Gefäße hyalinisiert. Im ganzen Bild finden sich Zelluntergangserscheinungen mäßigen Grades: Pyknose, Kernzerfall, Verschwinden des Protoplasmas. Geringgradige Phagocytose. Zwischen den Zellen liegen an verschiedenen Stellen kleine Haemosiderinablagerungen.

Ein Schnitt durch eine **tumorartige Wandverdickung des Jleums** zeigt diffuse und herdförmige lymphatische Jnfiltration sämtlicher Schichten, in besonders starkem Maße der Submucosa und Muscularis. Die größeren Jnfiltrate zeigen ein ganz ähnliches Bild wie die spärlichen Zellhaufen in der Milz. Es sind Lymphocyten, zwischen denen zahlreiche Endothelzellen eingestreut liegen. Auch hier finden sich deutliche Zelluntergangserscheinungen mit Pyknose, Kernzerfall usw. Die Gefäße sind hyalin verändert wie in der Milz.

Von diesen Veränderungen lassen sich keine auch nur mit Wahrscheinlichkeit auf Strahlenwirkung beziehen. Das histologische Bild entspricht durchaus dem, wie wir es auch sonst bei lymphatischer Leukaemie ohne Bestrahlung finden können. Haemosiderin kommt in gleichem Maße auch normal, zwar mehr bei älteren, aber auch bei jüngeren Individuen vor und pflegt bei Leukaemie nie zu fehlen, ebenso der Blutreichtum und die hyalin degenerierten Gefäße. Die Zelluntergangserscheinungen unterscheiden sich in keiner Weise von denen einer unbestrahlten Leukaemie.

Daß in dem nicht bestrahlten Darminfiltrat gleichartige Zell- und Kerndegeneration zu finden ist wie in der bestrahlten Milz, kann nicht als Beweis gegen einen Bestrahlungseinfluß angeführt werden, weil gerade bei Leukaemien an Fernwirkung durch Abbaustoffe der Milz gedacht werden muß (Oberndorfer).

Die ziemlich umfangreiche Literatur über die Strahlentherapie der Leukaemie weist nur spärliche histologische Befunde auf (Keymling, Prym).

Prym zit. im besonderen einen Fall aus der Dissertation von Houdé (1908), der sich dadurch auszeichnet, daß er bereits 3 Tage nach der letzten Bestrahlung untersucht werden konnte und somit die Veränderungen noch ziemlich frisch erkennen ließ. Houdé fand in den Lymphdrüsen verschiedener Gegenden und verschiedener Tiefe durch die Röntgenstrahlen bedingte Veränderungen, die durch hochgradigen Lymphocytenschwund (Rarefikation, „das Gewebe sieht fast wie ausgepinselt aus"), Lymphocytennekrose und darauffolgende Phagocytose charakterisiert seien. Die Milz zeigte außer fibröser Verdichtung und Pyknose einzelner Kerne keine als Strahlenwirkung in Betracht kommenden Veränderungen.

Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Beeinflussung der lymphatischen Gewebe in der Milz durch Röntgenstrahlen verdanken wir Heineke (1905), dessen Befunde in einer langen Reihe von Nachuntersuchungen bestätigt wurden. Krause und Ziegler haben sich sehr bald nach der Veröffentlichung von Heineke

eingehend mit den histologischen Einzelheiten dieser Strahlenwirkung befaßt und sie auch auf lymphatisches Gewebe andersartiger Lokalisation ausgedehnt. Es wurde u. a. festgestellt, daß die Zerfallserscheinungen vorwiegend in den Lymphknötchenzentren der Milz einsetzten, wobei die leztgenannten Untersucher 24 Stunden nach 6stündiger Bestrahlung eine eigenartige Umwandlung der Follikelzentren durch epitheloide Zellen sahen, die auch schon Heineke als Zerfallsbröckel phagocytierende und im Anschluß an die Verarmung an lymphatischen Zellen wuchernde Zellen erkannt hatte.

Die heutige Anschauung sieht nach Wätjen hierin eine „Aktivierung" von Zellen des Stützgewebes der Follikel, die dem retikuloendothelialen System angehören, und die ihre Aktivierung einmal in verstärkter Phagocytose, dann in Wucherungserscheinungen zum Ausdruck bringen. Bekanntlich ist eine örtliche Einwirkung von Röntgenstrahlen stets verbunden mit einer Beeinflussung des Gesamtorganismus. Die Erklärungen hiefür sind mannigfaltig. Im wesentlichen sehen wie alle diese Wirkung in einer Ausschüttung besonderer Stoffe von dem bestrahlten Gewebe aus auf dem Blut- oder Lymphwege über den ganzen Körper (Krötz, Caspari u. a.). Die Quelle dieser Stoffe wird hergeleitet aus der Resorption von Zellzerfallsmaterial, das vorwiegend den überall im Gewebe vorkommenden Lymphocyten und dem retikuloendothelialen System entstammen soll (Wätjen). Die aus solchen Zellelementen freiwerdenden Stoffe sind eiweißartiger Natur, und ihre Fernwirkung kann mit der bei einer Proteinkörpertherapie auftretenden Allgemeinwirkung verglichen werden. Man hat diese Therapie ja mit der Annahme einer Zellaktivierung und allgemeinen Leistungssteigerung zu erklären versucht. An dem retikuloendothelialen System, das ganz besonders im Knochenmark, Lymphknoten, Milz und Leber vorhanden ist, das nicht lediglich an seinen Standpunkt gebundene, sondern auch ablösungsbereite und dann mit dem Blutstrom oder Lymphstrom verschleppte Zellen besitzt, müßten demnach solche Aktivierungsvorgänge wohl erkannt werden können. Wieweit eine direkte Beeinflussung dieses für den Körperhaushalt so wichtigen Systems durch die strahlende Energie möglich ist, entzieht sich bis jetzt der sicheren histologischen Beobachtung. (Zu erwähnen ist

nur, daß von Holthusen u. a. die blutgerinnungsfördernde Wirkung der Milzbestrahlung als Reizwirkung auf die Retikuloendothelien aufgefaßt wird, welche die Bildungsstätte für das Proferment sein sollen.)

Der Wert und die Bedeutung einer solchen Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen für die lymphatische Leukaemie ist noch nicht geklärt. Wir müssen uns vorerst an die bei der Untersuchung der bestrahlten Gewebsabschnitte histologisch feststellbaren Veränderungen halten. Prüft man so kritisch die Beobachtungen der verschiedenen Untersucher nach, die dieselben als Strahlenwirkung ansprechen, so kann man bei genauerem Zusehen ganz dieselben Veränderungen auch in nicht bestrahlten Fällen vorfinden.

Die Leukaemie ist charakterisiert durch Neubildung und Untergang von Zellen des haematopoetischen Systems in stetigem Wechsel. Ganz dieselben Erscheinungen des Zell- und Kernzerfalls finden sich bei unbestrahlten, wie bei bestrahlten Fällen und werden auch nach Einwirkung anderer schädigender Stoffe (z. B. bei innerlichem Arsengebrauch) beobachtet.

Ist hier wiederum der Beweis geliefert, daß die Röntgenstrahlen keine spezifische Wirkung ausüben, so werden wir doch Prym recht geben dürfen, wenn er sagt, daß bei der Leukaemie unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen die Zellen des haematopoetischen Systems auch im Gewebe nicht nur in ihrer Entwicklung gehemmt, sondern auch zugrunde gehen und eine reaktive Bindegewebswucherung auslösen können. Wahrscheinlich wird der Untergang der neugebildeten Zellen unter der Strahlenwirkung sogar beschleunigt. Soviel läßt sich mit Wahrscheinlichkeit aussagen, jedenfalls sprechen die anatomischen Befunde nicht dagegen.

S. 270/25: Als weiteren Beitrag zur Wirkung der Röntgenstrahlen auf die blutbildenden Organe möchte ich einen sehr eindrucksvollen Fall von **Polycythaemie rubra megalosplenica** anführen, den Schauer vom hiesigen Institut in seiner Dissertation ausführlich beschrieben hat. Der Fall ist insoferne besonders bemerkenswert, als die Polycythaemie offenbar unter ausgiebiger Röntgenstrahlenbehandlung in eine aplastische Anaemie umschlug, an der der Patient zugrunde ging.

Der Beginn der Erkrankung des damals 49jähr. Dr. H. M. fällt in das Jahr 1916. Die Beschwerden bestanden in Kopfweh, Schwindel, allgemeiner Schwäche, blaurotverfärbtem, echauffiertem Gesicht. Die klinische Untersuchung stellte Nephritis und Polycythaemie fest. Die Zusammensetzung des Blutes ergab: 9,5 Mill. rote Bl.K., 140% Hb., F.J. 0,8; 28000 weiße Blk.

Die erste Röntgenbehandlung wurde durchgeführt vom 23. VIII. 1919 bis 8. XI. 1919 in zwei Serien von im ganzen 25 Feldern (Brust, Rücken, Ober- und Unterschenkel, Oberarme und Vorderarme-Streckseite). Dosis: je Feld 30—60 % H.E.D. Zunächst kein wesentlicher Erfolg.

Im März 1920 zeigte sich der Kranke wieder mit Schwäche und Schwindelgefühl. Das Blutbild ergab nunmehr: 3—4 Millionen rote Blutkörperchen, 48 % Haemoglobin, 24000 Leukocyten, Polynucleäre 80 %, kleine Lymphocyten 8 %, große Lymphocyten 7 %, Eosinophile 3 %, Blutdruck 95:65. Blutdruck und Haemoglobin steigen während der Behandlung.

Im August 1923 waren es wieder 8,1 Mill. rote Blk., 16000 weiße Blk., 140 % Hb. Behandlung mit Aderlässen, Autotransfusionen, Arsen, Benzol, Thorium-X, ohne nennenswerten Erfolg, nur vorübergehend leichte Abnahme der roten Blk., die bis Mitte 1924 wieder ihre alten hohen Beträge aufweisen.

Im Juli 1924 wurde im Krankenhaus München-Schwabing einmal Milz- und Unterleibsgegend seitlich bestrahlt mit Veifa-Apparat (Röhre V I, 190 K.V.; 2,5 M.A., 40 cm Abstand, Filter: 0,5 Cu + 1,0 Al.), 25 Minuten ohne Strahlensammler, Funkenstrecke 30 cm.

Eine dritte Röntgenbehandlung schloß sich im Oktober desselben Jahres an. Angaben hierüber fehlen leider. Außerdem wurde die bereits erwähnte Behandlung mit Transfusionen und Medikamenten fortgesetzt.

Von diesem Termin ab wurde erst eine langsame, dann rapide Abnahme der roten Blk. beobachtet. Die Erythrocytenwerte sinken innerhalb 5 Monaten von 7 Millionen im Oktober auf 3 Millionen im März und dann innerhalb eines weiteren Monats bis auf 1,5 Millionen. Der Hb-Gehalt stürzt in derselben Zeit von 115 % auf 25 % ab, wobei der Färbeindex auf 0,8 stehen bleibt, während die Weißen eine geringe Erhöhung von 16000 auf 19000 erfahren.

Unter zunehmendem Verfall der Kräfte starb schließlich der Patient am 11. IV. 1925. Kurz vor dem Tode betrug die Zahl der Erythrocyten 1,5 Mill., der Leukocyten 19000, der Hb-Gehalt 25 %.

Bei der **Sektion** wird das Bild beherrscht von einer **hochgradigen Anaemie.** Es findet sich ein **großer, derber Milztumor:** Maße: 27:16,5:10 cm. Das Organ ist mit dem Peritoneum verwachsen. Der obere Pol ist mit einer fibrösen Membran bedeckt. Die übrigen Teile zeigen weißliche Flecken. Die Konsistenz ist sehr hart. Auf dem Schnitt ist die Milz von rotbrauner Farbe, sehr saftreich, die Follikel sind nicht erkennbar. Pulpa leicht abstreifbar.

Leber: Der Leberrand ist stumpf; auf dem Schnitt ist das Organ hellgelb, Acini sehr klein.

Der **rechte Femurknochen** weist eine dicke, feste Substancia compacta auf. Die Substancia spongiosa ist außerordentlich vermehrt und durchzieht gleich einem feinmaschigen Netz die Markhöhle. Das Mark selbst hat etwas derbe Beschaffenheit, seine Farbe ist grau-rötlich bis schwarz-rötlich und erfüllt sowohl die Diaphyse wie Epiphyse. Vom Fettgewebe ist nirgends etwas zu sehen.

Mikroskopische Befunde: Die **Leber** zeigt lediglich das Bild der Stauungsathrophie und -Induration; keine Haematopoese und auch keine abnorme Blutpigmentablagerungen.

Milz: Die Pulpavenen erscheinen etwas dilatiert und manchmal etwas klaffend. Das Trabekelgerüst ist leicht vermindert und ist an manchen Stellen äußerst dünn und zart. Im Pulpagewebe kommen kernhaltige Erythrocyten nur ganz vereinzelt und in Form von Normoblasten vor. Megaloblasten und jollykörperhaltige Rote konnten nicht gesehen werden. Zuweilen stößt man auf größere polymorphe Zellen, die mit schollenförmigem, braunem Blutpigment angehäuft sind. Diese Zellen treten etwas vermehrt in der Umgebung der Gefäße und streckenweise im Bindegewebe auf. Im Pulpagewebe ist reichlich Haematopoese zu sehen; große mononucleäre Zellen mit feinmaschigem, zartem Kerngerüst und zum Teil granuliertem Plasma, Zellen, die ganz den Eindruck von Jugendformen der Myelocyten, von Myeloblasten, erwecken. Die angestellte Oxydasereaktion fällt reichlich positiv aus. Was die Eosinophilen betrifft, so erscheint ihre Zahl ziemlich vermehrt. Die Kapsel der Milz ist in keiner Weise pathologisch verändert, sie ist jedoch an manchen Stellen verschmälert und sieht wie gedehnt aus. Die kleinen Arterien weisen zum Teil stark verdickte Intima auf. Nirgends sind Anhaltspunkte für Tuberkulose oder Lues zu finden.

Die **Mesenteriallymphdrüsen** weisen spärliche Haematopoese auf, sonst keine Besonderheiten.

Das **Knochenmark** des rechten Femur hat den Charakter eines Fettmarkes verloren. Ein äußerst dichtes, zum Teil strangförmiges Faserwerk erfüllt die Markräume, die vielfach durch Spongiosa unterbrochen werden.

Wir können hier unterscheiden zwischen kernarmen, dicht faserigen und oft schon etwas hyalin aussehenden Partien, in welchen nur spärlich Erythrocyten und einige kleine Zellen vom Charakter der Lymphocyten dazwischen liegen, und zwischen solchen Partien, deren Faserwerk vollgepfropft ist mit Erythrocyten und ebenfalls nur wenige Lymphocyten aufweist. Zum Dritten finden sich kernreiche Partien, die größtenteils aus runden, kleinen Lymphocyten bestehen, und die herdförmig und besonders in der Peripherie auftreten, während das Zentrum des Markes fast ausschließlich von einem dichtfaserigen roten Bindegewebsnetz (nach van Gieson) gebildet wird. In der kernreichen Peripherie sieht man, zu kleinen Nestern angeordnet, Myelocyten und deren Jugendformen: große, blasse Zellen mit deutlich sichtbaren Nucleoli. Zugleich umgeben und durchziehen diese kernreichen Stellen ebenfalls zahlreiche Bindegewebsfasern und -Stränge. Kernhaltige Rote finden sich nur hie und da in Form von Normoblasten. Myeloblasten und jollykörperhaltige Rote beobachtet man nicht. Auch Knochenmarksriesenzellen sind nicht zu finden. Spärlich erscheint die Zahl der Eosinophilen. Ablagerungen und Einlagerungen von Blutpigment sind nur äußerst selten zu sehen. Die im Mark liegenden kleinen Gefäße weisen stark verdichtete Intima auf. Zum Teil sind deren Zellen mit Blutpigmentkörnern angespeichert.

Obwohl über die letzte Röntgenbestrahlung nähere Angaben nicht vorhanden sind, läßt der ganze Verlauf der Krankheit keinen Zweifel darüber bestehen, daß gerade diese Behandlung ausschlaggebend war für die daraufhin einsetzende progrediente Anaemie aplastischen Charakters. Die Ursache für diesen Umschlag findet man in der histologischen Veränderung des Knochenmarks im Sinne einer hochgradigen Verödung und damit schweren Schädigung dieses für die Regeneration des Blutes hochwichtigen Organes. Ein ganz ähnlicher Befund wird von v. Jaksch und Kretz nach Bestrahlung des Knochenmarks bei myeloischer Leukaemie angegeben. v. Jaksch und Wittkowsky (im Experiment) konnten bei sehr starken Strahlendosen den Umschlag in schwere sekundäre Anaemie beobachten. A. Piney beschreibt nach langer Strahleneinwirkung das Auftreten einer aplastischen Anaemie und auch Halberstädter, Krömeke u. a. warnen vor zu starker Bestrahlung bei Polycythaemie wegen der Gefahr der Anaemie. Gleichwohl muß darauf hingewiesen werden, daß ein derartiges anatomisches Bild bei lange dauernder, chron. Leukaemie, wie Polycythaemie auch spontan zur Ausbildung kommt. Es handelt sich offenbar um eine Erschöpfung des Markes durch die lange Dauer der Krankheit. Allein, selbst unter der Voraussetzung der Möglichkeit eines spontanen Auftretens dieser Veränderung, zwingt doch das plötzliche Einsetzen des Umschlags in die Anaemie im Anschluß an die letzte Bestrahlung zu der Annahme, daß es sich hier um eine unmittelbare Folge der Einwirkung der Röntgenstrahlen handelt, zum mindesten im Sinne einer Förderung und Beschleunigung der wahrscheinlich infolge der langen Dauer der Polycythaemie schon im Gang befindlichen und vielleicht auch durch die übrige Therapie begünstigten Veränderungen im Knochenmark. Im einzelnen wird man wohl die Strahlenwirkung in der Verdichtung der bindegewebigen Elemente des Knochenmarkes und der Gefäße, dem Faserreichtum und der Kernarmut des Markes erblicken können. Die Milz, die nur sehr wenig bestrahlt wurde, weist keinerlei Veränderungen auf, die sich auf die Einwirkung der Strahlen beziehen lassen.

Bei der Frage der Allgemeineinwirkung der Röntgenstrahlen ist noch auf Vorgänge im Organismus hinzuweisen, die man als hor-

monales Geschehen zu bezeichnen pflegt. Unter Hormonen verstehen wir bekanntlich Reizstoffe, die von den Drüsen mit innerer Sekretion geliefert werden und im Körperhaushalt, ganz allgemein ausgedrückt, einen regulierenden Einfluß auf die verschiedensten funktionellen Vorgänge ausüben. Für die Strahlentherapie werden diese Stoffe nicht gleichgültig sein dürfen; denn einmal muß mit ihrer Einwirkung auf die durch die Bestrahlung veränderten Gewebe gerechnet werden, andererseits wird im gegebenen Falle ein besonderer Einfluß auf dieses oder jenes der Hormone durch strahlentherapeutische Maßnahmen angestrebt werden, schließlich gilt es, Schädigungen an einem solchen hormonbereitenden Organ durch die Strahlen zu vermeiden.

Die zahlreichen Arbeiten, die sich auf dieses Gebiet der Strahleneinwirkung beziehen, stimmen in ihren Ergebnissen wenig überein. Da man heutzutage die innere Sekretion als eine pluriglanduläre Funktion auffaßt, also ein inniges Zusammenarbeiten der verschiedenen Drüsen auch in vikariierend einsetzender Beziehung annimmt, so ergibt sich sofort die große Schwierigkeit, eine geringgradige Veränderung eines dieser Organe als greifbare Unterlage für den Ausfall der betreffenden Organfunktion anzusehen. Die zweite Schwierigkeit ist die, daß wir über die Produktionsorte der inneren Sekrete in diesen Organen heute noch so wenig wissen, daß selbst bei histologisch wahrnehmbaren Veränderungen die größte Vorsicht für die Beurteilung der innersekretorischen Funktion solcher Organe geboten ist.

Ueber den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die **Schilddrüse** liegen wechselnde Angaben vor, denen zu entnehmen ist, daß wenigstens die kolloidreichen Strumen auf die Bestrahlung kaum reagieren. Im Tierversuch hatten Krause und Ziegler, Pfeiffer, Rave, Heibel negative Resultate. Zimmern und Battez dagegen konnten bei einem mit 10—16 H bestrahlten Kaninchen nach 3—4 Monaten histologisch vollständigen Schwund der Drüsenelemente erkennen und riefen ein tödliches Myxödem am Kaninchen hervor. Waters bestrahlte (1923) Schilddrüsen von Hunden und fand mikroskopisch eine Atrophie des Alveolarepithels, das Protoplasma war oft ganz geschwunden und zeigte an manchen Stellen

Vakuolen, die Kerne waren geschrumpft und enthielten weniger Chromatin als in der Norm. Die Zellteilung erschien vermindert, das Kolloid mäßig vermehrt.

Trotz dieser unsicheren anatomischen Befunde wird die Behandlung der Basedow'schen Krankheit mit Bestrahlung der vergrößerten Schilddrüse offenbar mit gutem Erfolg ausgeführt (Halberstädter), wobei Rückbildung der Struma und Besserung der Allgemeinerscheinungen beschrieben werden. Die Untersuchungen von Prym an vorbestrahlten Basedow-Strumen ergaben mäßige regressive Veränderungen am Epithel mit Zellzerfall und Kerntrümmern, sowie entzündliche Reaktion im Zwischengewebe; außerdem wurde bei der Operation (Garré) in jedem dieser Fälle eine bindegewebige Verwachsung der Schilddrüsenkapsel mit der umgebenden Muskulatur festgestellt.

E. 29/18: Uns liegt ein Fall vor von einer längere Zeit vorbestrahlten Basedowstruma bei einer 28jähr. Frau S. (über die Strahlendosis konnte nichts in Erfahrung gebracht werden).

Zur Untersuchung wurde ein birngroßes Stück derben, soliden, rotbraunen, kleingefelderten Gewebes übersandt, das zum Teil von einer dünnen, hellgrauen Kapsel überzogen war.

Histologisch handelt es sich um eine reine Struma parenchymatosa mit teils kleinen, dicht gedrängten, teils größeren, ausgebuchteten, in die Länge gezogenen Follikeln. Färbbares Kolloid fehlt fast vollkommen. Das in der Hauptsache kubische Epithel ist überall gut erhalten. Regressive Prozesse mit Zellzerfall, Kerntrümmern u. s. w. sind nirgends zu erkennen; ebenso fehlen lymphocytäre Infiltrate im Praeparat. Ein Befund, der auf Einwirkung der Röntgenstrahlen zurückzuführen wäre, ist nicht zu erheben.

Paul Krause wies neuerdings darauf hin, daß wohl wie überall nach der Röntgenbestrahlung, eine reaktiv entzündliche Beeinflussung des Gewebes beim Verschwinden der lymphoiden Zellen eintritt, welche ihrerseits auf das spezifische Gewebe der Basedowstruma einwirkt, etwa in derselben Weise wie das heute für die Strahlenwirkung beim Karzinom angenommen wird. Außerdem ist auch an eine direkte Einwirkung der Strahlen auf den Jodstoffwechsel zu denken. Experimentell läßt sich aus Jodoformgemischen durch Röntgenstrahlen Jod abscheiden.

Ueberblickt man die Beobachtungen an bestrahlten Strumen, so ist zu sagen, daß gerade bei Morbus Basedow regressive Prozesse

an Epithelien, Desquamation, entzündliche Infiltrate auch spontan auftreten, worauf auch Prym mit Kocher besonders hinweist.

Somit müssen wir also zugeben, daß bisher eine Röntgenstrahlenwirkung auf die Struma histologisch nicht sicher gestellt ist und damit auch eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion nach dieser oder jener Richtung hin im histologischen Bilde nicht beurteilt werden kann.

Eine Veränderung verdient noch besondere Erwähnung, wird sie doch heute mit immer größerer Sicherheit als Folge der Bestrahlung angesehen, es ist die Verwachsung der bindegewebigen Kapsel mit der davor liegenden Halsmuskulatur. Experimentell scheint der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme geliefert durch die Versuche von v. d. Hütten, wo sich bei der Operation von vier diffusen parenchymatösen Strumen, die einseitig bestrahlt waren, Verwachsungen nur auf der bestrahlten Seite feststellen ließen.

Da solche Verwachsungen die Operation unangenehm erschweren können, wurde von Seiten der Chirurgen vielfach zur Vorsicht bei der Bestrahlung des Kropfes gemahnt. Derartige Veränderungen kommen auch spontan bei malignen Strumen und Strumitis vor (v. Eiselsberg) und konnten in ähnlicher Weise nach Röntgenbestrahlung von Prostatahypertrophie als Verwachsung zwischen Drüse und Kapsel (Necker), sowie nach Bestrahlung des Uterus wegen Myom als Verhärtung des Beckenbindegewebes (Henkel) beobachtet werden.

Eine Erklärung für diese Erscheinung zu finden, ist nicht leicht. Wenn Schilddrüsengewebe zugrunde ging, könnte man sich vorstellen, daß es durch hineinwachsendes Bindegewebe ersetzt würde. Da aber darüber nichts bekannt ist, bleibt nach Prym nur übrig, anzunehmen, daß es sich um eine direkte Schädigung der bindegewebigen Kapsel, oder der Umgebung handelt, wodurch eine reaktive Bindegewebswucherung ausgelöst würde. Für die naheliegende Annahme einer direkten Reizwirkung auf das Bindegewebe fehlen die genügenden Anhaltspunkte. Manche Strahlentherapeuten sehen die Ursache für die Verwachsungen in zu hohen Bestrahlungsdosen und glauben, daß dieselben durch kleine Dosen zu vermeiden seien (Halberstädter, Jüngling, Borak).

An den übrigen Organen mit innerer Sekretion: Thymus, Hypophyse, Nebenniere, Keimdrüsen liegen ebenfalls histologisch nachweisbare Strahlenveränderungen erst in relativ geringer Zahl und in so widersprechender Form vor, daß eine zuverlässige histologische Kontrolle über klinisch zu beobachtende Funktionsstörungen dieser Organe bis jetzt noch nicht möglich erscheint (Wätjen). Damit soll keineswegs gesagt sein, daß die Möglichkeit einer Strahlenwirkung auf diese Organe an sich unwahrscheinlich ist und nicht auch von Bedeutung wäre für das gesamte hormonale Geschehen im Organismus.

Wir haben bereits vorhin kurz die Erscheinungen gestreift, die sich in der nächsten Umgebung eines durch Röntgenstrahlen degenerativ beeinflußten Gewebsabschnittes abspielen können. Diese Umgebungsreaktionen waren die Ursache so vieler mißlicher Strahlenschädigungen, wie sie besonders zu Beginn der strahlentherapeutischen Aera so zahlreich beobachtet wurden, so lange man versuchte, das erkrankte Gewebe mit der größtmöglichen Strahlenmenge zu treffen. Der Erfolg dieser Behandlungsart war keineswegs immer der gewünschte, wohl aber kam es in der näheren und weiteren Umgebung zu den genannten Veränderungen, die nicht selten zu lebensbedrohenden Folgeerscheinungen führten. Seitdem ist man bemüht, diese schädigenden Einflüsse nach Möglichkeit auszuschalten, nicht allein um unerwünschte spätere Komplikationen zu vermeiden, sondern um das umgebende Gewebe in seiner Einwirkung auf das erkrankte Gewebe als einen wichtigen Heilfaktor möglichst wenig zu beeinträchtigen.

Die histologischen Veränderungen, die einer solchen Umgebungsreaktion zugrunde liegen, sind in ihrem Ablauf vor allem an dem Organ studiert worden, an dem sie in erster Linie und besonders augenfällig zutage traten, nämlich der **Haut.** Die ersten grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiete verdanken wir Scholtz. In neuerer Zeit sind besonders die Untersuchungen von Miescher, Schreus, Hilsnitz u. a. über den wellenförmigen Ablauf der Röntgendermatitis zu nennen. Diese Untersuchungen ergaben, daß beim Früherythem, bei ganz unwesentlichen Veränderungen an der Epidermis, in der Cutis bereits sehr lebhafte entzündliche Er-

scheinungen einsetzen. In der zweiten und dritten Rötungswelle entwickeln sich die degenerativen Veränderungen an der Epidermis langsam weiter, ohne daß die entzündlichen Erscheinungen in der Cutis sich merklich steigern, dagegen treten diese nach Ablauf der dritten Welle wieder stärker hervor. Vor allem zeigen sich deutliche Umwandlungen im Bindegewebe, das hypertrophiert. Die Fibroblasten und in ähnlicher Weise die Endothelzellen der Kapillaren, die Muskel- und Fettzellen weisen Mehrkernigkeit und hydropische Blähung auf.

Dieses eine Beispiel aus der großen Zahl von Beobachtungen über Hautbestrahlungen zeigt uns schon, daß den Veränderungen an den Gefäßen und dem Bindegewebe besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden ist. Jedenfalls darf man keineswegs die größte Bedeutung für die Strahlenschädigung der Haut einer einzigen Gewebskomponente zuschreiben. So sieht Fahr das wesentliche in einer allgemeinen Zellschädigung, einer Qualitätsverschlechterung der Zellen sowohl der Epidermis als auch des Bindegewebes. Was die Gefäße angeht, so handelt es sich nach der Ansicht der meisten Untersucher zunächst nur um eine Tonusveränderung (Dilatation) wohl auf nervöser Basis. Bei stärkerer Einwirkung der Strahlen kommt es dann wohl zu einer direkten Schädigung der kontraktilen Elemente (Rouget'schen Zellen) und zu Veränderungen der Endothelzellen, die sich in Quellung, Syncytienbildung und Ablösung äußern (Siedamgrotzky) Alle weiteren Veränderungen an dem Gefäßrohr, die Hyalinisierung der Wandung, die bindegewebige Verdickung der Intima und schließlich die vollständige Obliteration des Lumens können wieder als Folgeerscheinungen von den primären wohl mit Recht als Strahlenwirkung geltenden Endothelveränderungen hergeleitet werden.

Weniger leicht ist es, nach dem histologischen Bilde die Wechselbeziehungen zwischen Gefäßveränderungen und umgebendem Bindegewebe zu beurteilen. Es wird hier zwei Erklärungsmöglichkeiten geben, einerseits wäre denkbar, daß weitgehende Gefäßverschlüsse durch Verschlechterung der Ernährungsverhältnisse regressive Umwandlungen am Bindegewebe hervorrufen können, andererseits bestünde auch die Möglichkeit, daß umgekehrt eine auf Strahlenwirkung zurückzuführende Hyalinisierung und Sklerosierung des Bindegewebes Kreislauferschwerungen bedingt, die sekundäre Ver-

änderungen an Kapillaren (Teleangiektasien) und kleineren Gefäßen (Wandveränderungen, Verengerung der Lichtung) zur Folge haben könnten.

Wie lassen sich nun die histologisch in fast allen bestrahlten Geweben zu beobachtenden entzündlichen Erscheinungen in direkte Abhängigkeit zu der Strahlenwirkung bringen? Nach den Untersuchungen Miescher's bei der Haut erscheint es sehr naheliegend, die bereits sehr früh nachweisbaren Veränderungen an der Epidermis mit der Entzündung in Verbindung zu bringen, in Parallele zu sonstigen Entzündungsvorgängen in der allgemeinen Pathologie. Daß diese Erscheinungen bei weiterer Bestrahlung vom gesetzmäßigen Ablauf mehr oder weniger abweichen können, ist nach Wätjen wohl erklärlich, indem bei der Entzündung sehr strahlenverletzliche Zellgebilde angehäuft werden. Zerfall und Ersatz sind gesteigert und die Fülle der unter der Strahlenwirkung in verstärktem Maße freiwerdenden Zellzerfallsprodukte löst wieder neue entzündliche Schübe aus. Das wäre mit eine Erklärung für das langsame Abklingen entzündlicher Erscheinungen in bestrahlten Gewebsabschnitten. In derselben Weise lassen sich auch Regelwidrigkeiten beim Ausgang der Entzündung unter dem Einfluß der Strahlen erklären. Wenn es, wie Fahr betont, zu einer Qualitätsverschlechterung kommt, die sich von der Mutterzelle auf die Tochterzelle überträgt und so zu einer Minderwertigkeit des Gewebes führt, wenn dazu noch Blutumlaufstörungen hinzutreten, so werden dadurch die reparativen Vorgänge beim Ausgang der Eutzündung wesentlich beeinträchtigt werden. Die schlechte Heilungstendenz des Röntgenulcus und auch die nach starker Bestrahlung mitunter in der Umgebung auftretenden Spätschädigungen können damit in Zusammenhang gebracht werden. Andererseits aber wird ein entzündliches Granulationsgewebe mit seiner Fülle an strahlenempfindlichen Zellen, wie Lympho- und Leukocyten, und seinem Gefäßreichtum unter der Wirkung der Röntgenstrahlen wohl schneller in Vernarbung übergehen können, wenn die Fortschaffung der entzündlichen Zellen und die Verödung der Kapillaren beschleunigt wird und sich dabei indirekt eine fördernde Wirkung auf die Fibroblasten erzielen läßt. Gerade die Reizwirkung auf das Bindegewebe, die Anregung zur

Bindegewebswucherung, spielt eine große Rolle in der modernen Strahlentherapie, besonders bei der Behandlung infektiöser und echter Neubildungen. Es wäre zu zeigen, ob sich in der Tat im histologischen Praeparat solche Strahlenwirkungen am Bindegewebe nachweisen lassen.

Unter den infektiösen Neubildungen interessiert in erster Linie die **Tuberkulose,** bei der die Röntgenstrahlen therapeutisch besonders zur Bekämpfung der Organtuberkulose einen wesentlichen Anteil haben. Die Beurteilung der histologischen Veränderungen nach Strahleneinwirkung begegnet jedoch hier besonderen Schwierigkeiten, weil das anatomische Bild dieser Krankheit an sich so überaus wechselnd ist. Allein die klinischen Beobachtungen lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß gewisse Formen der Tuberkulose durch die Röntgenstrahlen zur Ausheilung gebracht werden können und in solchen Fällen müssen sich auch durch die Strahlen bedingte histologische Veränderungen nachweisen lassen.

Zunächst möchte ich über einige Fälle berichten, die wir zu untersuchen Gelegenheit hatten:

E 752 20. 1. Fall: Frl. Z. H. Drüsenpaket aus der Halsgegend, mehrfach bestrahlt.

Diagnose: **Chronische Drüsentuberkulose.**

Makroskopischer Befund: Fast zwetschgengroßes, von einem Stückchen Haut- und Fettgewebe umhülltes Gewebsstück, das auf dem Schnitt gelbgrau erscheint, von weisen, derben Bindegewebszügen durchsetzt ist und mehrere stecknadelkopfgroße, gelbe Knötchen aufweist.

Mikroskopischer Befund: Tuberkulöses Granulationsgewebe mit zahlreichen konfluierenden Knötchen, zentralen Verkäsungen und reichlich Langhans'schen Riesenzellen. In der Umgebung findet sich derberes Drüsengewebe, stellenweise entzündliche Oedembildung.

Es lassen sich keine Veränderungen als sichere Folge der Bestrahlung feststellen.

E 424 14. 2. Fall: Frau R. B., 57 Jahre alt.

Tuberkulöse Gonitis, bestrahlt mit insgesamt 480 X, darnach Amputation des linken Beines in der Mitte des Oberschenkels.

Makroskopischer Befund: linkes Bein mit halbem Oberschenkel; Haut am Knie stark pigmentiert.

Die Patella ist auf ihrer Gelenkfläche höckerig, der Knorpel fast ganz zerstört, mit graugelbem Granulationsgewebe überzogen. Mit demselben Gewebe, das stellenweise eitrig infiltriert ist, ist der ganze vordere Teil der Kniegelenkhöhle ausgekleidet. Die Gelenkfläche des Femur ist stark zer-

klüftet, die prominenten Knochenreste sind teilweise nekrotisch. Aehnliche Veränderungen zeigen Tibia und Fibula. Das Knochenmark ist bei keinem Knochen in Mitleidenschaft gezogen. Der zwischen und hinter dem Knochen gelegene Teil des Gelenks ist obliteriert, die Knochen sind im Gelenk bindegewebig verbunden. In den das Gelenk umgebenden Gewebsteilen finden sich vereinzelte kleine Einschmelzungsherde u. einzelne derbe, bindegewebige Narben.

Mikroskopischer Befund: Die Epidermis ist pigmentiert, die Cutis sklerosiert. In den tieferen Schichten zeigen sich Erscheinungen chron. Entzündung mit Tuberkeln. Letztere setzen sich aus Lymphocyten und Riesenzellen zusammen; Granulationsgewebe tritt ganz zurück. Auffallend ist eine sehr starke Verdickung der Gefäßwände, sodaß die Gefäßlichtungen zu schmalen Spalten verengt sind.

Als Folgen der intensiven Bestrahlung lassen sich mit Wahrscheinlichkeit nur die Pigmentierung der Epidermis, die Sklerosierung der Cutis und vor allem die Verdickung der Gefäßwände feststellen.

E 414/14. 3. Fall: 16jähr. Mädchen A. K.

Fungus pedis sin., bestrahlt mit 85 X, danach amputiert.

Makroskopischer Befund: linker Fuß: Dorsum erheblich geschwollen, zeigt zwei Ulcera, deren Grund von bräunlichem, lockerem ödematösem Gewebe eingenommen wird. Von den Geschwüren geht je eine Fistel in die Tiefe. Beim Abpräparieren der Haut zeigt sich zwischen 1. und 2. Metatarsus eine circumscripte eitrige Einschmelzung des Gewebes in kirschkerngroßer Ausdehnung. Die beiden oben erwähnten Fisteln führen in ein markstückgroßes, eitriges Erweichungsgebiet, das unmittelbar unter den langen Strecksehnen gelegen ist. Die Sehnenscheiden sind verdickt, ihre Innenwand und die Oberfläche der Sehnen überall glatt, nirgends makroskopisch verändert. Die Knorpelüberzüge an den Gelenken sind glatt, im Bereiche der Tarsalknochen dünn und zeigen hier Blutaustritte. Die Tarsalknochen weisen mürbe Beschaffenheit auf, sie sind von erheblich geringerer Konsistenz als die übrigen Fußknochen.

Mikroskopischer Befund: Haut verdickt, pigmentiert; Papillarkörper ebenfalls zum Teil grobkörnig braun pigmentiert.

Tiefere Schichten zeigen starke bindegewebige Induration mit chron. Entzündung und zahlreiche Plasmazellen; keine Tuberkel.

Noch tiefer findet man typisches tuberkulöses Granulationsgewebe mit Knötchen und Riesenzellen in indurierter Umgebung.

Im ganzen Bild auffallende **Gefäßverdickung** mit starker Beeinträchtigung des Gefäßlumens, die man wohl wiederum in erster Linie als Bestrahlungsfolge ansprechen darf. Aber auch die starke bindegewebige Induration in den mehr oberflächlichen Partien mit den entzündlichen Infiltraten wird mit einiger Wahrscheinlichkeit als unter der Wirkung der Röntgenstrahlen in Ausheilung begriffener Prozeß anzusehen sein, der infolge stärkerer Strahlenabsorption rascher abgeklungen ist als in den tieferen Schichten.

Ganz ähnliche Ergebnisse lieferten die Untersuchungen von Schmerz bei Tuberkulosen des Knie- und Ellenbogengelenks.

E 96/20. 4. Fall: 11jähr. Mädchen A. L.

Tuberkulosis cutis, in 4wöchigem Abstand zweimal bestrahlt mit je 1 H. E. D. Durch 3 mm Al. Filter bei 23 cm Entfernung; Spannung ungefähr 150—160 k. V.

Letzte Bestrahlung 6 Wochen vor der histologischen Untersuchung. Die Behandlung blieb ohne Erfolg.

Makroskopischer Befund: Zwetschgenkerngroßes Hautstückchen mit subcutanem Fettgewebe. Epidermis verdickt, höckerig.

Mikroskopischer Befund: Es findet sich neben starker Rundzelleninfiltration der Haut, die auch leichte Tiefenwucherung des Epithels mit ausgedehnter Hornperlbildung aufweist, diffuse Granulombildung vom Typus der Tuberkel. Keine ausgesprochenen Knötchen, keine Verkäsungen. Die Granulome sind umgeben von einer starken lymphocytären Infiltration. Um die Hornperlen liegen Fremdkörperriesenzellen.

Ob es sich bei den vorliegenden Veränderungen um eine Wirkung der Strahlen handelt, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, da dieselben Veränderungen auch spontan vorkommen können, insbesondere sind ähnliche Protoplasten, wie die Fremdkörperriesenzellen, bei unbestrahlten Lupusfällen nicht selten (Oberndorfer).

E 147/15. 5. Fall: 48jähr. Frau K. B.

Kleinwalnußgroßer Tumor in der Gegend des rechten unteren Sternumrandes, vor einem Jahr dreimal bestrahlt mit je 3/4 H. E. D. durch 3 mm Al. Filter.

Mikroskopischer Befund: Typisches tuberkulöses Granulationsgewebe mit zahlreichen Tuberkeln und ausgedehnten Verkäsungen. Wenig entzündliche Komponente.

Eine Strahlenwirkung ist nicht zu erkennen, was in Anbetracht der langen Zeitspanne zwischen Bestrahlung und Untersuchung verständlich erscheint.

Die angeführten Fälle zeigen eine Reihe von Veränderungen, die wir mutmaßlich als Folgeerscheinungen der Röntgenbestrahlung ansehen, bestärkt durch die in ähnlichen Fällen erzielten guten klinischen Erfolge der Strahlentherapie. Es läßt sich jedoch nirgends mit Sicherheit erkennen, ob die Tuberkulose in den beschriebenen Organen in der Tat unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen ausheilt. Ebensowenig gibt die Untersuchung einen Anhalt, wo die primären Strahlenwirkungen im tuberkulösen Gewebe zu suchen sind, und man bewegt sich daher heute immer noch auf dem unsicheren Pfade der Vermutung.

Prym betrachtet als wesentlichste feststellbare Veränderungen im bestrahlten tuberkulösen Gewebe die Verminderung der nekrotischen Massen, Vermehrung des wuchernden Granulationsgewebes und Narbenbildung. Doch läßt sich nicht übersehen, wie sich diese Veränderungen zueinander verhalten. Wir können dem histologischen Bilde keineswegs ansehen, ob durch die Strahlen primär die Tuberkelbazillen zugrunde gegangen sind, ob primär die Wucherung des Granulationsgewebes angeregt wird, oder ob das tuberkulöse Granulationsgewebe primär zerstört und sekundär neugebildet wird. Das Endresultat ist jedenfalls, wie bei der Spontanheilung, die Abkapselung und Vernarbung.

Eine direkte Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Bazillen im tötenden Sinne muß nach dem heutigen Stand der Wissenschaft abgelehnt werden (Prym, Lange und Fränkel u. a.).

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß der Körper sich selbst gegen die eingedrungenen und sich im Gewebe vermehrenden Erreger wehrt, und diese Abwehrtätigkeit findet ihren Ausdruck in der Bildung des tuberkulösen Granulationsgewebes mit den als Tuberkel bezeichneten Knötchen. Für die Strahlentherapie kommt es nun darauf an, den Körper in diesem Abwehrbestreben zu unterstützen und entweder die den Reaktionshof bildenden Zellen so zu beeinflussen, daß sie den Kampf gegen die Bazillen in verstärktem Maße aufnehmen können, indem man die zerstörende Strahlenwirkung von diesen Zellen fernhält, oder man versucht die relative Unschädlichmachung der Bazillen auf dem auch von der Natur eingeschlagenen Weg durch bindegewebigen Ersatz des tuberkulösen Granuloms, ohne dabei das umgebende Stützgewebe zur Bindegewebsproduktion unfähig zu machen.

Die Frage der direkten Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Bindegewebsvermehrung und -Wucherung ist histologisch schwer zu entscheiden. Während Petersen, Stephan u. a. sich für einen direkten Einfluß aussprechen, wird ein solcher von Wetterer, Prym, Jüngling u. a. entschieden abgelehnt. Betrachtet man einmal den natürlichen Vorgang, so läßt sich die Bildung einer bindegewebigen Abkapselung und mehr oder weniger rasche fibröse Durchsetzung beim Tuberkel auch ohne jede Strahleneinwirkung

feststellen, woraus doch wohl mit großer Wahrscheinlichkeit zu entnehmen ist, daß die Strahlen nur diesen natürlichen Vorgang in der Umgebung verstärken können. Dies werden sie erreichen durch rasch herbeigeführten Zerfall der am Aufbau des Tuberkels beteiligten Exsudatzellen und eines Teiles des als ebenso strahlenempfindlich erkannten Granulationsgewebes (Petersen, Prym, Wetterer, De la Camp), wodurch eine größere Menge von Zerfallsprodukten auf die Umgebung zur Einwirkung kommt und zu einer reaktiven Bindegewebswucherung Anlaß gibt. Man kann sich außerdem vorstellen, daß durch den Zerfall der Lymphocyten Stoffe frei werden, die auf die Ausheilung des tuberkulösen Prozesses einwirken. Gestützt würde diese Auffassung durch die vorzügliche Wirkung der Röntgenstrahlen gerade bei Drüsentuberkulose (Wetterer, Jüngling).

Jedenfalls ergeben die angestellten Untersuchungen, daß bei entsprechenden Fällen und richtiger Dosierung die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Ablauf der Krankheit eine günstige ist und die Heilung beschleunigt. Das anatomische Bild unterscheidet sich schließlich in keiner Weise von dem einer spontan geheilten Tuberkulose. Die Röntgenstrahlen erweisen sich auch hier als nicht spezifisch wirkend. Sie scheinen nur die natürlichen Heilbestrebungen erfolgreich unterstützen und evtl. beschleunigen zu können, aber wohl nur dann, wenn der Gesamtorganismus sich in einer Lage befindet, die auch sonst die Tendenz zur Ausheilung bestimmen würde. (De la Camp.)

Von den echten Neubildungen sind die **gutartigen Tumoren,** wenn man von den Myomen absieht, für die Strahlentherapie praktisch ohne Bedeutung und werden wohl nur in Ausnahmefällen dieser Behandlung zugeführt werden.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf zwei Fälle, von denen allerdings einer schon nicht mehr ganz als gutartig anzusprechen ist, da sich an einer Stelle bereits eine beginnende Malignität erkennen läßt.

E 36/17. 1. Fall: Diffuses Fibrom der Mamma bei einer 26jähr. Frau R. M., wurde mehrmals mit Röntgenstrahlen behandelt.

Histologischer Befund: In zellarmem, äußerst derbem, zum Teil hyalin degenerierendem Stroma liegen inselförmig Drüsengruppen, Mammaläppchen, vom Bindegewebe korbartig umscheidet. Das einfache kubische bis zylindrische Epithel zeigt keinerlei Veränderungen.

E 383 22. 2. Fall: **Diffuses Fibrom der Mamma,** stellenweise beginnendes Karzinom, bei einer 48jähr. Frau M. B.:

Ueber die Bestrahlung ist nichts näheres bekannt.

Zur Untersuchung kommt ein taschenuhrgroßes, derbes, weißliches Gewebsstück mit kleinen Cystenräumen voll schmierigen Inhaltes.

Mikroskopisch findet sich hochgradige Vermehrung des Bindegewebes bei starker Atrophie und Auseinandersprengung des Mammadrüsengewebes. Einzelne Milchgänge sind erweitert und entzündlich infiltriert. Das gewucherte Bindegewebe ist außerordentlich zellarm, hyalin. Stellenweise beginnendes Karzinom in Form kleiner, solider Stränge.

In beiden Fällen fehlt jeglicher Befund, der auch nur mit Wahrscheinlichkeit auf eine Strahlenwirkung zu beziehen wäre, denn sämtliche Veränderungen unterscheiden sich in keiner Weise von den spontan vorkommenden.

Unter den **bösartigen Neubildungen** sehen wir bei der Strahlenbehandlung der **Sarkome** inrem Aufbau entsprechend gänzlich verschiedene Resultate. So stehen sich z. B. die recht erfreulichen Erfolge beim Lymphosarkom den durchaus negativen beim Melanosarkom als schärfste Gegensätze gegenüber. Sehr schlechte Dauerresultate geben auch die faserreichen Sarkome, Osteo- und Chondrosarkome.

Von unserem Untersuchungsmaterial handelt es sich im

1. Fall – E 429/11 — um ein **Rundzellensarkom** des vorderen Mediastinums. Der Patient starb ganz kurz nach der 1. Bestrahlung, über die nähere Angaben fehlen.

Das übersandte Präparat zeigte im vorderen Mediastinum einen zweifaustgroßen Tumor, der auf die Oberlappen beider Lungen und die Vorderfläche des parietalen Blattes des Herzbeutels übergriff. Aorta, Pulmonalis und Cava superior waren in die Tumormassen eingebettet und verengert, besonders die Cava war stark komprimiert. Sämtliche Gefäße erwiesen sich jedoch noch als durchgängig. Auf Schnitten zeigte der Tumor weißlich-gelbe Farbe. Die zentralen Partien waren erweicht und stellenweise verkäst. Die cervikalen Lymphdrüsen zeigten keine Einlagerungen, ebenso die stark vergrößerte, braunrote, kolloidreiche Struma

Mikroskopisch findet sich im lockeren, bindegewebigen Stroma eine gleichmäßige Durchsetzung mit lymphoiden, plasmaarmen Zellen mit großem Kern. Es handelt sich um ein Rundzellensarkom von strangförmiger Anordnung, das stellenweise von derbem Stroma durchzogen ist und vereinzelte mehrkernige Zellen und ausgedehnte Nekrosen sowohl der Zellen als des Stromas aufweist.

E 679 25. **2. Fall: Rundzellensarkom des Femur.** Bei dem 19jähr. F. B. Die Angaben über die Behandlung verdanke ich Herrn San.Rat Dr. Haas.

Bestrahlt wurde die rechte Hüfte von vorne und hinten mit je 100 % H.E.D. Nach einer Pause von 8 Wochen wurden in gleicher Weise nochmals je 50 %

gegeben. — 6 Wochen nach der letzten Bestrahlung wird zur Untersuchung der exartikulierte Oberschenkelkopf eingeschickt mit gelb-braunem Geschwulstgewebe im Inneren, außerdem eine flache Scheibe aus dem oberen Drittel des Oberschenkels mit weißen und gelben Tumoreinsprengungen.

Mikroskopischer Befund: Den weißen Einlagerungen im Knochen entsprechend, findet sich noch Tumorgewebe vom Aussehen des Rundzellensarkoms: dichte Massen kleiner, runder Zellen, zwischen denen mehr oder minder nekrotische Knochenbälkchen liegen. Das diese Geschwulstbezirke umgebende Knochengewebe zeigt fibröse Markumwandlung, daneben große Narbenmassen mit spärlichen Einlagerungen nekrotischer Knochenbälkchen. In den zellreicheren Stellen, also jüngeren Partien der Narbe, reichlichst Einlagerung von Haemosiderin.

Wie fast immer, so haben wir es auch hier eben nur mit Augenblicksbildern zu tun, die uns den Zustand eine gewisse Zeit nach der Bestrahlung vor Augen führen, während wir über das Aussehen vor diesem Zeitpunkt nichts erfahren. Das erschwert die Beurteilung, inwieweit es sich bei den Veränderungen um Folgen der Bestrahlung handelt, so sehr, daß sich nichts mit Sicherheit aussagen läßt, um so mehr, als alle derartigen Veränderungen auch spontan vorkommen. So werden ausgedehnte Nekrosen bei schnell wachsenden Sarkomen gar nicht selten beobachtet. Doch glaube ich, wird man hier nicht fehl gehen, die ausgesprochene Neigung zur Vernarbung als hauptsächliche Wirkung der Röntgenstrahlen anzusehen. Wahrscheinlich handelt es sich auch bei der Gewebsnekrose und dem Zellzerfall um Bestrahlungsfolge, der wohl erst sekundär eine reaktive Bindegewebswucherung und Vernarbung gefolgt ist.

Heineke beschreibt bei einem kleinzelligen Rundzellensarkom der Mamma 5 Stunden nach einer ½stündigen intensiven Bestrahlung typische Zellenuntergangserscheinungen in Form von Karyorrhexis mit ihren verschiedenen Stadien. Die Veränderungen gleichen nach Heineke vollkommen denen am lymphoiden Gewebe bestrahlter Tiere nach 5—6 Stunden. Einen ähnlichen Befund konnte Clunet bei einem atypischen Lymphocytom (Rundzellensarkom) der Stirnhaut 3 Tage nach der Bestrahlung erheben, wobei sich in den oberflächlichen Schichten bereits Reaktionsprozesse angedeutet fanden. In neuerer Zeit hat Cavina einen Fall von cervico-mediastinalem Lymphosarkom beschrieben, das 15 Tage nach der Bestrahlung untersucht wurde. Der Tumor verkleinerte sich schon nach der 1. Sitzung um ein Drittel seines Volumens. Histologisch sah man zwischen den spärlichen Tumorzellen in Streifen und Zügen angeordnet eine amorphe hyaline Substanz

liegen. Ausserdem fanden sich multiple nekrotische, oft sehr ausgedehnte Herde mit Verschwinden jeder Spur von Zellen und Kernen, Schwellung der Fasern des adenoiden Netzwerks mit Zertrümmerung der Gitterfasern, Gefäßveränderungen (bald nur Ablösung der Intima, bald degenerative nekrotische Prozesse an Media und Adventitia, bald totale Nekrose der Wand). Jede leukocytäre Reaktion fehlte und somit auch infiltrative perivasculäre und interstitielle Prozesse. Man wird hier wohl die ausgedehnte Nekrose und die sehr starken degenerativen Gefäßveränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit auf Strahlenwirkung beziehen dürfen.

Beobachtungen, die erst längere Zeit nach der Bestrahlung (Wochen bis Monate) angestellt wurden, ergaben ausgedehnte Vernarbung (Martini, Fahr, Großmann).

Nachdem schon Clunet auf die viel schnellere und energischere Wirkung der Röntgenstrahlen auf diese Art von Sarkomen im Gegensatz zu andersartigen hingewiesen hat, kommen wir nach den weiteren Erfahrungen mit Prym zu dem Schlusse, daß klein- und mittelgroßzellige Rundzellensarkome in der Tat sehr strahlenempfindlich sind und strahlentherapeutisch relativ günstige Resultate ergeben. Schon nach Stunden gehen die Zellen unter Kernzerfall zugrunde, nach einigen Tagen sieht man die ersten (reaktiven) Bindegewebswucherungen, nach Wochen und Monaten Vernarbung, mitunter mit Pigmentbildung und Gefäßveränderungen (Martini).

E. 932/25 **3. Fall:** Sarkomatöse Tumoren des rechten Beines, teilweise ulceriert, bei der 16jähr. F. N.

Herr San.-Rat Dr. Haas hatte wiederum die Freundlichkeit, mir Angaben über die Art der Behandlung zu überlassen.

Der Fall ist um so interessanter, weil bereits im September 1925 **vor** der Bestrahlung ein reseziertes Tibiasstück histologisch untersucht werden konnte Der Befund lautete damals

makroskopisch: reseziertes Stück der Tibia, in dessen Mitte vom Knochen ausgehend sich auf der einen Seite eine hühnereigroße weiche graurote Geschwulst erhebt. Hier ist die oberflächliche Wadenmuskulatur noch nicht infiltriert. Auf der anderen Seite große Schorfwunden; der darunterliegende Knochen ist hier ebenfalls rauh. Auf einem Sägelängsschnitt durch die Tibia zeigt sich nur die zentrale Spongiosa in mäßiger Ausdehnung durch die Geschwulst infiltriert. Beide distalen Teile des Knochenstückes zeigen in ca. 3 cm Breite, von den Resektionsstellen ab gemessen, vollkommen normale Verhältnisse.

Mikroskopisch: großkerniges, kleinspindeliges Sarkom, stellenweise im Zerfall begriffen, sicher von der Markhöhle ausgehend. Stellenweise von großkernigen Zellmassen sich abgrenzend, aber oft dicht sich anschließend, finden sich Geschwulstherde, die sich aus kleinspindeligen, kleinkernigen Elementen zusammensetzen, deren Kerne besonders chromatinreich sind.

Im Januar 1926 wurde der Oberschenkel bestrahlt und zwar ein Feld vorne und eines hinten mit je 69 % H-E.D. bei 40 cm Fokus-Hautdistanz, durch $^3/_4$ mm Zinkfilter. 5 Wochen später wurde das Bein exartikuliert und zur Untersuchung eingeschickt.

E 197/26. **Makroskopischer Befund:** An der Tibia zeigt sich im oberen Drittel der Operationsnarbe (Resektion) eine tiefe Einziehung. Hier liegen in einem pfennigstückgroßen Bezirk rote Granulationen zutage. In der Muskulatur finden sich an dieser Stelle weiche, schmierige, rotgelbe Granulationsmassen, die sich in die stark erweiterte Markhöhle des oberen Drittels der Tibia fortsetzen. Die untere Hälfte der Tibia spitzt sich glatt gegen die Wundhöhle zu.

Auf einem Längsschnitt durch den Femur zeigt sich der Schenkelkopf und die Schenkelhalsgegend von normalem Aussehen, mit rötlichem Mark erfüllt; nur der Trochanterdurchschnitt erscheint etwas fester, gelblich-weiß. Im obersten Teil der Diaphyse beginnt auf 5 cm Länge ein braunrötlich verfärbter Markzylinder, in dessen Bereich die Corticalis deutlich verdickt und etwas infiziert erscheint. Diesem braunrötlichen Markzylinder schließt sich ein ebensolcher 4 cm langer von intensiv schwefelgelber Farbe an. Die periostale Knochenverdickung erstreckt sich auch auf diesen Bezirk. Die untere Hälfte des Femur zeigt im Mark und Knochen keine Veränderungen.

Mikroskopischer Befund: a) **Tibia:** Die Muskulatur zeigt großherdige, zum Teil aber auch zwischen den einzelnen Muskelzellen in schmalen Zügen ziehende Durchsetzung von kleinen rund- bis spindelzelligen Geschwulstmassen. Die umgebende Muskulatur ist zum Teil stark atrophisch, nur stellenweise von etwas Granulationsgewebe durchsetzt; ab und zu auch geringgradige entzündliche Infiltration;

b) **Femur:** die schwefelgelbe Knocheneinlagerung ist vollständig nekrotisches Gewebe. Aus einzelnen Zellschatten ist anzunehmen, daß es sich um Geschwulstgewebe gehandelt hat; der rotbraune Markzylinder, der sich nach oben anschließt, besteht hingegen aus außerordentlich zellreichen strangförmig angeordneten Tumorzellen von ganz derselben Art wie die der Tibiametaphyse. Die Zellen entsprechen vollkommen den vor der Bestrahlung schon beobachteten Beimischungen kleinzelliger Geschwulstmassen, während die großzellige Komponente der Geschwulst hier nicht mehr auftritt.

Was in diesem Falle als Strahlenwirkung anzusprechen ist, wage ich nicht sicher zu entscheiden, zumal die hauptsächlichsten Veränderungen sich bereits bei dem nicht bestrahlten Tumor feststellen ließen, wenn auch nicht in demselben ausgedehnten Maße. Es ist ja bekannt, daß bei schnell wachsenden

Sarkomen, und um ein solches handelte es sich hier, Spontannekrosen gar nicht selten vorkommen. Man könnte vielleicht daran denken, daß die Röntgenstrahlen beschleunigend auf die Nekrose eingewirkt haben. Auffallend ist ausserdem das Fehlen der großzelligen Geschwulstelemente nach der Bestrahlung. Es liegt nahe, hierin eine Strahlenwirkung zu erblicken.

E 349 19 **4. Fall: Spindelzellensarkom des Oberkiefers** bei dem 62jährigen M. H. Die klinischen Daten verdanke ich Herrn San.-Rat Dr. Gilmer.

Der Kranke wurde innerhalb 9 Monaten 18mal mit Röntgenstrahlen behandelt, jeweils mit $^1/_3$ H. E. D. durch 3 mm Zinkfilter; dazwischen wurde 11 mal mit Radium bestrahlt und zwar wurden zwei Röhrchen à 50 mg jeweils 2 Stunden gegeben.

Anfänglich war der Tumor gut zurückgegangen, in letzter Zeit jedoch, nach längerer Bestrahlungspause, stark gewachsen.

Histologischer Befund: Der Hauptsache nach zellreiches, dicht gedrängtes Spindelzellengewebe, in das im ganzen spärlich, gruppenweise gelagert, vielkernige Riesenzellen eingelagert sind, daneben besonders in der Umgebung der Riesenzellen größere Geschwulstzellen mehr polymorphen Charakters; stellenweise auch kleine Nekrosen und Zellzerfall im Gewebe. An manchen Stellen nimmt das Stroma hyalinen Charakter an und zeigen die angrenzenden Zellen größere, fortsatzreichere Formen.

Wenn hier von einer Wirkung der Strahlen überhaupt gesprochen werden kann, so kommt wohl nur die Hyalinisierung des Stromas, die Nekrose und der Zellzerfall in Betracht. Doch können diese Veränderungen, wie schon so oft betont, ebenso gut spontan entstanden sein.

E 110 17 **5. Fall:** betrifft einen Tumor zwischen beiden Schulterblättern bei Naevus pigmentosus der Rückenhaut, der erfolgreich mit Röntgenstrahlen behandelt worden war. Nähere Angaben fehlen.

Diagnose: **Malignes Melanom** (Melanosarkom).

Histologischer Befund: Der Hauptteil der Geschwulst wird von keloidartigem Narbengewebe gebildet, das äußerst zellarm, reich an hyalinen Fasermassen ist; herdförmig sind kleinere, an Bindegewebszellen reichere Stellen in die kernarmen Bezirke eingestreut. Die spärlichen Gefäße zeichnen sich alle durch dicke, hyaline Wand aus; stellenweise sind die Gefäße völlig verödet, an anderen Stellen ist die Gefäßwand zum Teil nekrotisch, jedoch sind die nekrotischen Stellen von wucherndem Endothel überzogen.

An einer Stelle im hyalinen, ruhenden, zellarmen Narbengewebe findet sich noch eine größere Gruppe zum Teil dicht gelagerter, zum Teil zerstreut liegender, großer und kleiner, runder und mit Fortsätzen versehener Zellen, die reich an feinkörnigem braunen Pigment sind und ganz zweifellos Melanomzellen darstellen. Pigmentreste extrazellulär finden sich noch in dem nekrotischen, stellenweise von Leukocyten durchsetzten Schorf der Oberfläche.

Der ausgeprägte Zug dieses Gewebes zur Vernarbung und die Hyalinisierung des Bindegewebes, wie auch die Veränderungen an

den Gefäßen, sowohl im Sinne der Verödung und Hyalinisierung, wie der Nekrose, entsprechen ganz den Beobachtungen Martini's bei einem bestrahlten Lymphosarkom des Halses und sind wohl mit ziemlicher Sicherheit als Folgen der Bestrahlung zu betrachten. Die Melanomzellen dagegen zeigen so gut wie keine Veränderung, nur in dem nekrotischen Schorf der Oberfläche lassen extrazelluläre Pigmentreste auf den Zerfall solcher pigmenthaltiger Zellen schließen. Ganz ähnliche Ergebnisse berichten Borak und Driak von bestrahlten Melanosarkomen. Die Autoren fanden, daß sich unpigmentierte Sarkomknoten durch die Strahlen restlos zurückbilden ließen, während pigmenthaltige Tumoren keine oder nur geringfügige Verkleinerung zeigten. Es ist eine allgemeine Erfahrung, daß sich Melanosarkome vollständig refraktär gegen die Röntgenstrahlen verhalten (Baensch).

E 875/21 **6. Fall: Chondrosarkom** bei dem 15jähr. L. J.

E 878/21. Die klinischen Daten verdanke ich wiederum Herrn San.-Rat Dr. Haas.

Bei dem Kranken entwickelte sich an der Außenseite des linken Oberarmes innerhalb zwei Jahren langsam eine nach einem halben Jahr auf Druck schmerzhafte Geschwulst zu Hühnereigröße. Der Tumor wurde unter der Diagnose „Sarkom" alsdann reseziert und das entfernte Humerusstück durch eine Plastik aus einer Tibiaspange ersetzt.

Das zur **histologischen** Untersuchung übersandte Operationspräparat ergab folgenden Befund:

Die Geschwulst zeigt großnesterige Knorpelbildung mit außerordentlich großer Verschiedenheit des Knorpelgewebes. Es wechseln Stellen ab, die sehr zellreich sind und sehr wenig Knorpelgrundsubstanz aufweisen, mit solchen, bei denen die Knorpelgrundsubstanz überwiegt, die Knorpelzellen degenerieren. Die Geschwulst bricht gegen den anstoßenden Knochen vor, der weitgehend usuriert ist. Stellenweise geht die Knorpelgeschwulst in Verschleimung und partielle Nekrose über.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Periostales Sarkom des Humerus, **Chondrosarkom.**

Der Operation schloß sich eine Nachbehandlung mit Röntgenstrahlen über 3 Monate an, bestehend aus 4 Serien, vorne und hinten je 2 Felder, jedes Mal eine Erythemdosis durch 3 mm Al. Filter.

7 Monate nach der letzten Bestrahlung (also 10 Monate nach der Operation) stellte sich der Kranke wieder vor mit einem innerhalb weniger Wochen entstandenen pflaumengroßen, derben Tumor an der Vereinigungsstelle des Humeruskopfes mit dem implantierten Knochenstück. Die Geschwulst wurde

wiederum operativ entfernt; dabei zeigte sie in ihrer Struktur schon makroskopisch große Aehnlichkeit mit der ersten Geschwulst.

Die **mikroskopische Untersuchung** bestätigte das **Recidiv,** jedoch war das etwas spärlichere Geschwulstgewebe von sehr derbem, fibrösem Gewebe mit etwas vermehrten Gefäßen eingeschlossen, und der Knorpel zeigte wesentlich geringere Atypie als der Primärtumor.

Es wurde wieder eine Röntgennachbehandlung angeschlossen; gegeben wurden diesmal 5 Serien, vorne und hinten je 2 Felder, jedesmal eine Erytemdosis durch 3 mm Al. Filter.

6 Jahre nach dieser Behandlung bekam der Patient erneut ein Recidiv von demselben histologischen Charakter wie das erste.

Die Strahlentherapie war also hier vollkommen erfolglos. Man könnte vielleicht im ersten Augenblick geneigt sein, die lange Zeitspanne zwischen dem Auftreten des 1. und 2. Recidivs als Wirkung der Strahlen im Sinne einer Verzögerung des Wachstums, vielleicht durch Schädigung der bei der Operation nicht getroffenen Geschwulstzellen in ihrer Fortpflanzungsfähigkeit, betrachten. Tatsächlich kommen solche mehrjährige Pausen auch bei unbestrahlten Sarkomen vor, gehören jedoch zu den Seltenheiten.

Grubauer berichtet von einem **myelogenen Osteoidsarkom** des oberen Tibiaendes bei einem 48jähr. Manne, wo im Anschluß an die Röntgenbehandlung offenbar das Geschwulstparenchym zugrunde gegangen war, während das bereits verkalkte oder stellenweise auch derbe, hyalinisierte Faserwerk des Geschwulstzwischengewebes Widerstand geleistet hatte.

Fassen wir die Beobachtungen über Röntgenbestrahlung von Sarkomen zusammen, so kommen wir zu dem Schlusse, daß die Wirkung der Strahlen in der Tat dem Aufbau des Tumors entsprechend verschieden stark ist. Als empfindlichste erweisen sich Lymphosarkome (Rundzellensarkome), etwas weniger gut reagieren Spindelzellensarkome, die schlechtesten Resultate ergeben Fibro-, Melano-, Chondro- und Osteosarkome. Als Veränderungen lassen sich hauptsächlich feststellen: Zellzerfall, Nekrose und im Besonderen Bindegewebswucherung, Vernarbung, Hyalinisierung und Gefäßveränderungen.

Es sei noch kurz darauf hingewiesen, daß in der Literatur vereinzelte Fälle von Spontanheilung bei Sarkomen niedergelegt sind. Cordes fand im Zentrum eines exstirpierten Spindelzellensarkoms der Blase kernarme hyalinisierte Bindegewebspartien, die als spontane Schrumpfungsvorgänge gedeutet wurden. Reichel sah ein an-

operiertes Spindelzellensarkom des Gehirns sich zurückbilden. Der Patient war 19 Jahre später noch recidivfrei. Gerade bei diesem wird man in der Beurteilung vorsichtig sein müssen. Es erscheint mir nicht ausgeschlossen, daß die „Anoperation" hier als wesentlicher Faktor im Sinne eines Reizes oder auslösenden Momentes gewirkt hat, ähnlich wie dies z. B. von Probeexcisionen bei verschiedenen Geschwülsten angegeben wurde. Jedenfalls gehören Spontanheilungen von Sarkomen zu den größten Seltenheiten.

Auch „Röntgensarkome", d. h. unter der Einwirkung der Strahlen entstandene Sarkome, sind beschrieben. So konnte Krecke an einem wegen Tuberkulose zu stark bestrahlten (in 5 Jahren 27 Sitzungen mit je 1/4 H. E. D.) kindlichen Fußgelenk die Entwicklung eines Rund- und Spindelzellensarkoms beobachten. Baumann sah bei einem während 6 Jahren wiederholt bestrahlten Ellenbogenfungus ein polymorphzelliges Sarkom im Humerusgelenkende auftreten. Ueber einen jahrelang vielfach der Strahleneinwirkung ausgesetzten Lupus vulgaris, auf dessen Boden sich nach 18 Jahren ein Spindelzellensarkom entwickelte, berichtet Alius und betont, daß zum Zustandekommen eines Röntgensarkoms nicht eine einzelne, selbst überdosierte Röntgenbestrahlung, sondern vielmehr ein öfters wiederholter, über längere Zeit hinaus einwirkender Strahlenreiz wesentlich ist. Borst erklärt die Entstehung dieser Sarkome, wie die der „Röntgenkarzinome", nicht verursacht durch direkte Röntgenwirkung, sondern auf dem Boden einer chronischen Entzündung sich entwickelnd.

Ein ebenfalls in das Gebiet der Bindesubstanzgeschwülste gehöriger Tumor ist der folgende aus der Praxis von Herrn San.-Rat Dr. Gilmer, München, welcher mir gütigst Angaben über die Behandlung zukommen ließ.

Es handelt sich um einen großen Tumor des rechten Oberschenkels bei einer 68jähr. Frau M. F. Klinisch wurde die Geschwulst als Sarkom angesprochen und zunächst im Jahre 1919 innerhalb 3 Monaten 4 mal bestrahlt, jeweils mit einer Volldosis durch Zink gefiltert, von mehreren Einfallspforten aus. Da die Behandlung ohne Erfolg blieb, wurde der Tumor 7 Wochen nach der letzten Bestrahlung operativ angegangen.

E 347/19. Der **histologische Befund** war folgender:

Kein maligner Tumor, die Muskulatur ist zum großen Teil verdrängt durch ein faserreiches, bindegewebeartiges, stellenweise zellreiches Gewebe. Die Fasern sind eigentümlich gewellt, die Kerne sind länglich, manchmal sind

Riesenzellen vorhanden. Die Wucherung ist in große Bündel eingeteilt. Nach dem ganzen Bau handelt es sich bei dem Tumor vielleicht um ein **Neurofibrom.**

2 Jahre später (1921) bot ein **Recidiv** folgendes Bild:

E 850/21. Außerordentlich faserreiche, verhältnismäßig zellarme Geschwulst. Die Zellen sind großspindelig, in sich durchflechtenden Zügen angeordnet. Bindegewebsfasern gehen zum Teil hyaline Degeneration ein.

Ein **zweites Recidiv** wurde im Dezember desselben Jahres operiert.

Ein **drittes Recidiv** im August 1922 wurde zunächst bestrahlt und zwar 3 Felder mit höchster Dosis unter 1 mm Zink, jedoch wiederum erfolglos, daher erneut Operation. Davon wurden zwei Präparate zur Untersuchung gegeben:

E 661/22. 1. Ein kindskopfgroßes, das fast überall von Muskulatur umgeben war, mit zwei hühnerei- und apfelgroßen derben Knoten, die auf ihrer Oberfläche von Periost überzogen waren und auf dem Schnitt ein weißliches Aussehen zeigten;

2. Ein hühnereigroßer Tumor von markigem Aussehen mit Blutungen.

Die **mikroskopische Untersuchung** ergibt bei den beiden übersandten Stücken verschiedenes Bild:

Der große Tumor entspricht vollständig der Beschreibung der in den vorhergehenden Jahren untersuchten Geschwülste. Es handelt sich um ein faserreiches bindegewebiges Geschwulstgewebe; die Fasern sind eigentümlich gewellt, die Kerne sind länglich. Nach dem ganzen Befund entspricht das Bild dem des **gutartigen Neurofibroms.**

Der zweite, kleinere Tumor hat einige Aehnlichkeit mit dem eben beschriebenen Bilde, doch beherrscht hier eine viel stärkere Polymorphie der Zellen das Bild. Viele große Riesenzellen mit Riesenkernen oder -Kernaggregaten sind eingelagert. Das Zwischengewebe hat aber auch hier den Charakter der Wellung und Durchflechtung, sowie den lockeren Aufbau beibehalten und ist demnach als maligner, zweifellos sarkomatöser Tumor, dem ganzen Bau nach vielleicht als ein **malignes Neuroblastom** aufzufassen.

Eine Wirkung der Röntgenbestrahlung läßt sich histologisch nicht feststellen, sofern man nicht die maligne Entartung des früher gutartigen Tumors als solche auffassen will, wofür jedoch keine begründeten Anhaltspunkte vorhanden sind, da dieselbe in den im ganzen sehr seltenen Fällen spontan einzutreten pflegt.

Das Hauptobjekt für die Bestrahlung war schon in den ersten Anfängen der Röntgentheraphie das **Karzinom.** Glaubte man doch im ersten Sturm der Begeisterung in der zerstörenden Wirkung der Röntgenstrahlen endlich das wirksame Mittel gefunden zu haben zur Bekämpfung dieser Geißel der Menschheit. Allein bereits die ersten Resultate waren nicht dazu angetan, die Begeisterung noch zu steigern und in der Folgezeit bemächtigte sich der Forscher

eine immer größere Skepsis. Die Zahl der in der Literatur niedergelegten Untersuchungen über die Wirkungen der Strahlen auf diese Neubildung ist ungeheuer, ein Zeichen für die Mannigfaltigkeit der beobachteten Resultate. Die wichtigsten Angaben aus der Fülle von Veröffentlichungen dieser Art hat Prym in seinem hervorragenden Sammelwerk zusammengestellt und ich darf mich wohl, insbesondere was die älteren Untersuchungen betrifft, in der Hauptsache auf diese Arbeit beziehen.

Von bestrahlten **Karzinomen der Mamma** konnten wir 4 Fälle untersuchen:

E 421/14. Im **1. Fall** handelt es sich um einen **Scirrhus.** Ueber die Dauer der Bestrahlung ist nichts bekannt.

Mikroskopisch zeigen die Schnitte sowohl des primären Mammatumors wie der Drüsenmetastasen fast dasselbe Bild:

Derbes faserreiches, zum Teil hyalines Stroma mit zahlreichen schmalen eingeschlossenen Epithelsträngen, deren Epithelien klein, ohne wesentliche Differenzierung sind. Veränderungen, die als Bestrahlungsfolgen anzusehen sind, finden sich nicht.

E 181/19. Der **2. Fall** passt zwar nicht ganz zu unserem Thema, weil es sich um eine kombinierte Röntgen-Radiumtherapie handelt. Wenn ich ihn trotzdem anführe, so geschieht dies einmal deswegen, weil wir wissen, daß die Veränderungen nach Einwirkung von Radium nicht grundsätzlich verschieden sind von denen nach Röntgenbestrahlung und sich andererseits die histologische Untersuchung fast unmittelbar an die letzte Bestrahlung anschloß. Die Angaben über die Art und Dauer der Behandlung verdanke ich Herrn Geh. Hofrat Dr. Krecke.

Es handelt sich um Ca-Mammae sin. Behandlung von 31. 12. 1918 bis 15. 5. 1919. Zur Anwendung kamen 14 mal je ca. 50 mg Radium teils intra-, teils extratumoral, im ganzen 384 Stunden. Dazwischen wurden 5 Röntgenbehandlungen eingelegt von je 1 3 H. E. D. Die letzte Röntgenbestrahlung war 1 Tag vor der Radikaloperation.

Die doppelt faustgroße exstirpierte Brust zeigte an der Oberfläche eine narbige Einziehung und einen Fistelkanal. Im Fettgewebe fanden sich eine fast hühnereigroße, derbe, weißliche Geschwulst, sowie einige vergrößerte Drüsen. Zentral befand sich eine grünliche weiche Nekrose.

Histologisch untersucht wird der hintere Rand des Tumors, sowie die oberflächlichen ulcerierten Tumorteile.

a) Am hinteren Rand des Tumors findet sich ausgedehnte Nekrose des Gewebes, doch ist das Gewebe hier in seinem Aufbau noch vollständig erkennbar. Die toten Gewebszellen und das Stroma sind noch deutlich, ebenso auch die Gefäßwände. Die Nekrose grenzt sich stellenweise scharf ab von

den besser erhaltenen Zellen, in denen selbst noch Einzelheiten der Kerne und der Protoplasmaleiber deutlich sind, Kernfärbung aber nicht mehr angreift. In den noch lebenden Zonen ergibt sich das Bild des infiltrierenden scirrhösen Karzinoms. Nur ganz vereinzelt fihdet sich Polymorphie der Zellen und Mehrkernigkeit. Die Zellen sind meist klein und einkernig. Mitosen fehlen. Aber auch hier finden sich überall Zellen mit schwächerer oder aufgehobener Kernfärbung eingestreut; am Rand gegen die Nekrose hin manchmal stark gefärbte Kerntrümmer mitten in der nekrotischen Umgebung. Leukocyten- oder sonstige Rundzelleninfiltration fehlt.

b) Die Schnitte durch die oberflächlichen ulcerierten Tumorteile zeigen dasselbe Bild wie a), nur im Bereich des Geschwürs starke Nekrose mit hochgradiger leukocytärer Infiltration in der weiteren Umgebung. Neben den Nekrosen finden sich auch stellenweise ausgedehnte narbige Umwandlungen des Gewebes mit Verschwinden der Geschwulstzellen, während der Rand derartiger Narben strahlenartig Streifen von Krebszügen aufweist.

Die Unregelmäßigkeit der Nekrose haben wir zweifellos, die narbige Umwandlung des Gewebes mit Verschwinden der Geschwulstzellen mit großer Wahrscheinlichkeit als Strahlenwirkung aufzufassen. Doch ist die bei Bestrahlung sonst häufig zu beobachtende Polymorphie nur vereinzelt zu finden während excessive Zellwucherung, unregelmäßige Mitosen u. s. w. fehlen.

E 540 24. **3. Fall:** Frau W., 70 Jahre. **Mammakarzinom,** seit längerer Zeit mit großen Dosen bestrahlt. Nähere Angaben fehlen.

Makroskopisch handelt es sich um einen die Haut wulstartig durchbrechenden, oberflächlich ulcerierenden Tumor, der sich auf dem Schnitt gänseeigroß, circumscript weich, weiß und knollig zeigt. Ein hühnereigroßes Paket axillarer Lymphdrüsen bietet dasselbe Aussehen wie der Hauttumor der Mamma.

Untersucht wird: a) der Hauttumor, b) Mamma, c) Drüsen.

Histologischer Befund: a) Hauttumor: Großnestriges Carcinoma simplex der Mamma, stellenweise und vereinzelt auch kleinnestriger Bau; ausgedehnte Nekrosen im Geschwulstgewebe. Diese Nekrosen lassen in dem vollständig kernlosen Gewebe noch deutlich Krebsnester und Stroma voneinander abgrenzen, geben also frische infarktähnliche Bilder. In der Nähe der nekrotischen Bezirke Ausbildung eines Granulationsgewebes, das reich an Leukocyten und Lymphocyten ist, stellenweise besonders viele Plasmazellen enthält.

b) Die Mamma zeigt dasselbe Bild wie der Hauttumor. Die Haut wird von der Geschwulstwucherung vielfach durchbrochen. Auch hier stellenweise größere Nekrosen. Daneben findet man auch noch Bezirke, in denen die Kernfärbbarkeit bereits stark abnimmt, Kernfragmentationen und Kernzerfall sichtbar werden, auch die Färbbarkeit des Protoplasmas vermindert ist.

c) Derselbe Befund wie bei a) und b). Auch hier ausgedehnte Nekrosen, stärkere Entzündung und stellenweise jugendliche Bindegewebsproliferation im Stroma.

Man wird wohl die ausgedehnten frischen, infarktähnlichen Nekrosen mit größter Wahrscheinlichkeit für Strahlenwirkung halten dürfen, ebenso die Bildung des Granulationsgewebes mit seiner rundzelligen Infiltration und nicht zuletzt die Kernzerfalls- und Zelldegenerationserscheinungen, obwohl derartige Veränderungen sehr häufig spontan vorkommen.

E 518/25. **4. Fall:** Frau E. B. **Recidiv** eines vor einem halben Jahre exstirpierten **Scirrhus der Mamma,** 3 mal mit kleinen Dosen bestrahlt.

Zur Untersuchung kommt eine erbsengroße narbige Verdichtung im Fettgewebe.

Mikroskopischer Befund: In sehr derbem Brustgewebe liegen ganz schmale Nester ganz kleiner, entdifferenzierter Epithelien, in sehr derbem, ruhendem, nicht infiltriertem Stroma. Neben den gut erhaltenen Geschwulstmassen trifft man auch auf einzelne Degenerationsformen der Zellen, Kernwucherungen, Kernzusammenklumpungen, groteske Kernformen, polymorphe Riesenkerne, andererseits auch Leukocyteneinwanderung in derartige Zellen.

Die Zelldegenerationsformen und Kernanomalien werden wohl nicht mit Unrecht auf die Bestrahlung zu beziehen sein; denn der Scirrhus mammae zeichnet sich sonst gewöhnlich durch große Monotonie der Geschwulstzellen aus, die meist klein und undifferenziert sind (Oberndorfer). Ob die Bildung des derben Bindegewebes als direkte Reizwirkung der Röntgenstrahlen auf Grund der kleinen Dosen (Reizdosen) anzusehen ist, oder ob es sich um eine reaktive Bindegewebswucherung im Anschluß an die degenerativen Zellveränderungen handelt, läßt sich histologisch nicht entscheiden. Doch ist zu beachten, daß derartige Bilder auch spontan beobachtet werden.

Die in der Literatur niedergelegten Untersuchungen an röntgenbestrahlten Brustkrebsen berichten über die verschiedensten Befunde. Während einige Autoren trotz intensiver Bestrahlung histologisch nicht die geringsten Veränderungen feststellen konnten, die sich auf Strahlenwirkung zurückführen ließen, sehen andere Untersucher den Tumor unter der Einwirkung der Strahlen lokal vollständig verschwinden (Prym). Alle übrigen Befunde weichen zum Teil sehr stark voneinander ab, sodaß es sehr schwer ist, sich ein einheitliches Bild von der Strahlenwirkung beim Mammakarzinom zu machen. Die beobachteten Veränderungen sind ausnahmslos derart, daß sie ebenso gut spontan entstanden sein können. Die Beurteilung, ob es sich in dem einzelnen Falle um Strahlenwirkung handelt, wird in erster Linie davon abhängen, wie lange die letzte Bestrahlung zurückliegt und wie hoch die angewandten Dosen waren.

In seltenen Fällen wird eine Nekrose und Erweichung, eine Art Abszeßbildung beobachtet (Ellis).

Im übrigen werden alle Degenerationsformen der Karzinomzellen bis zur Nekrose beobachtet: Vacuolisierung des Protoplasmas mit „vogelaugenähnlichen" Bildungen (Köhler und Herxheimer, Perthes, Aschoff u. a.), Kernveränderungen in Form von Pyknose, Karyolyse, Hyperchromatose, atypische Mitosen, Bildung von Syncytien und riesenzellähnlichen Gebilden. Hinzu kommen reaktive Prozesse, Leukocyteninfiltration, seröse Durchtränkung, fibröse Hyperplasie, Endothelschwellung der Gefäße und Endarteriitis.

Mehrfach wird erwähnt, daß sich aus einem typischen alveolären Karzinom unter der Bestrahlung ein Scirrhus entwickelt habe; doch ist in solchen Fällen meist außerordentlich schwer zu entscheiden, ob wirklich Strahlenwirkung vorliegt, da solche Variationen auch spontan vorkommen und mitunter ein und derselbe Geschwulstknoten an verschiedenen Stellen ganz verschiedenen Aufbau zeigt.

Eigentümliche Umwandlung des Charakters der Geschwulst im Sinne einer verringerten Bösartigkeit wurde von Bornait-Legueule und vor allem von Aschoff betont.

Alle derartigen Beobachtungen lassen sich jedoch nie an einem Falle feststellen; am ehesten noch, wenn es möglich ist, vor, während und nach der Bestrahlung die Wirkung an verschiedenen Probeschnitten zu verschiedenen Zeiten zu untersuchen. Im übrigen stellen sie eine Kombination aus sämtlichen Untersuchungen an den verschiedensten Krebsen zu verschiedenen Zeiten und mit ganz verschiedener Bestrahlungstechnik dar.

In neuerer Zeit berichtet Beck über einen Mammascirrhus mit ausgedehnter Hautaussaat bei einer 56jähr. Patientin. Es wurden verschiedene Felder vergleichsweise verschieden bestrahlt. Die Hautknötchen verschwanden unter Radium und unter weicher Röntgenbestrahlung (125 k. V., 2 M. A. 1 2 mm Zink + 1 mm Al. Filter, 30 cm Fokus-Hautabstand, 85 bis 90 % der H. E. D.), während härtere Strahlung (185 k. V. unter denselben Bedingungen) keine Wirkung hatte. Mikroskopisch war in einem die Feldgrenze überquerenden Probeexcisionsstück deutlich die Grenze zwischen beiden Feldern zu sehen und zwar waren auf der einen Seite noch deutliche Krebszellhaufen, auf der anderen Seite nichts mehr von solchen zu

finden. Dagegen waren an der Haut, dem Bindegewebe, elastischen Fasern usw. keine Unterschiede in beiden Bezirken festzustellen. (Der Autor schließt daraus auf eine elektive Wirkung auf die Krebszellen des weicheren Strahlenbezirkes, die scharf mit der Feldgrenze abschneidet.)

Von Sittenfield wurden 15 Brustkrebse vor der Operation bestrahlt, 12—14 Tage darnach operiert. Die Tumoren waren beträchtlich geschrumpft, in einem Falle war der Tumor makroskopisch ganz verschwunden, während sich mikroskopisch nekrotische oder degenerierte Zellen ohne Plasma und Kern nachweisen ließen. Von 8 inoperablen Fällen wurden durch die Bestrahlung 5 operabel.

Eine merkwürdige Beobachtung machte Pidone. Bei einer Kranken, die im Anschluß an eine Radikaloperation der Mamma wegen Karzinom nachbestrahlt wurde, traten 2 Monate später nußgroße Knoten in der Schnittnarbe auf, die wieder exstirpiert wurden. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine Degeneration des Fettgewebes, sowie eine Peri- und Endarteriitis der Hautgefäße. Als Ursache dieser Gewebsschädigung sind wohl die Gefäßveränderungen anzusehen, die wiederum wahrscheinlich auf die Strahlenwirkung zu beziehen sind.

Fassen wir alle Untersuchungen über die Mammakarzinome zusammen, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß uns der histologische Aufbau des Krebses noch keinen Anhalt für die zu erwartenden Veränderungen gibt und ebenso wenig können wir aus der histologischen Beschaffenheit eines Brustkrebses sagen, ob er für die Röntgenbestrahlung günstig ist, oder nicht.

Infolge der schlechten Resultate beschränkt sich auch die neuzeitliche Strahlentherapie in der Hauptsache auf prophylaktische Vorbestrahlung und postoperative Nachbestrahlung, über deren Für- und Wider augenblicklich noch keine Einigkeit herrscht. (Perthes, Holfelder u. a.).

Die Befunde an bestrahlten **Karzinommetastasen in Lymphdrüsen,** sowie die Veränderungen an anderen Krebsen sind ähnlicher Natur wie an Mammakarzinomen. Einige Beobachtungen aus unserem Untersuchungsmaterial mögen dies bestätigen.

E 118/24. **1. Fall:** Frau A. F., 43 Jahre. Karzinommetastasen in Halslymphdrüsen, die angeblich vor einiger Zeit nach Röntgenbestrahlung kleiner geworden seien.

Histologisch findet sich in einigen kleineren Drüschen nichts pathologisches. Dagegen zeigt ein größerer Knoten **großnestriges Karzinom** mit **sehr derbem Stroma** und partieller Nekrose der Geschwulstnester. Einzelne dieser Nester sind vollständig nekrotisch, in anderen nur Segmente von ihnen. Gegen die Nekrose hin sind atypische Geschwulstzellen nicht selten; weiterhin auch, an Zahl allerdings geringer, Mitosen ganz unregelmäßiger Art. Einzelne der Nekrosen sind mit Kerntrümmern übersät. An anderen Stellen beobachtet man neben den die Mehrzahl der Geschwulstzellen ausmachenden größeren Zellen mit ovalen Kernen, Gruppen kleinerer Zellen mit dunklem Kern, die vielleicht junggewucherte Geschwulstzellen darstellen. Im Bereich der Nekrosen ist das Stroma keineswegs überall besonders stark infiltriert, nur an einzelnen Stellen ist eine etwas stärkere leukocytäre Infiltration vorhanden.

E 54/25. **2. Fall:** Frau S. S., 40 Jahre. Karzinommetastasen in Halslymphdrüsen. Dieselben wurden lange Zeit sehr stark bestrahlt, zuletzt in der Klinik von Herrn San.Rat Dr. Haas, welcher mir in entgegenkommender Weise nachstehende Angaben über die Art der Behandlung zur Verfügung stellte:

30. VII.—1. VIII. 1924 Hals links und rechts je 100 % der H.E.D.
30. IX.—1. X. 1924 „ „ „ „ „ 50 „ „ „
15. XI. 1924 „ „ „ „ „ 10 „ „ „ (Reizdosis).

Am 17. I. 1925, also etwa 8 Wochen nach der letzten Bestrahlung, Exstirpation und histologische Untersuchung.

Mikroskopischer Befund: Es handelt sich bei den Drüsen um Karzinommetastasen vom Bau des **Carcinoma simplex** mit großen Nestern und kleinen Epithelien, ab und zu auch großkernigen Zellen. Hier finden sich zahlreiche Mitosen und sehr derbes Stroma, das an manchen Stellen große Mengen **xanthomartiger** Zellen einschließt, die wiederum Fremdkörperriesenzellen umgeben, welche Fettsäurenadeln und Cholesterinkristalle umschließen. Hier handelt es sich also um **alten Zerfall.** Das Stroma ist stellenweise rundzellig infiltriert, perivasculär liegen massenhaft Plasmazellen. Es handelt sich hier nach Oberndorfer um das Produkt fettiger Degeneration und Zerfall des entzündlichen Gewebes: „Die Xanthomzellen sind Abraumzellen, die Riesenzellen schieben sich (als Puffer) zwischen die differenten Kristalle und das lebende Gewebe ein."

In beiden Fällen kann von einem für Röntgenbestrahlung charakteristischen Befunde nicht die Rede sein. Sämtliche Veränderungen sind derartig, wie sie manchmal auch bei nicht bestrahlten, besonders älteren Karzinomen zu finden sind. Am ehesten könnte man das relativ derbe Stroma als Strahlenwirkung auffassen. Auffallend ist im zweiten Fall das Auftreten von Xanthomzellen (in

großer Zahl). Dieselbe Erscheinung wurde von Karl Mayer 1920 bei einem röntgenbestrahlten malignen Lymphogranulom beobachtet und von ihm als Folge der Bestrahlung angesehen. Da sich dabei die Entstehung dieser Xanthomzellen aus Bindegewebszellen beobachten ließ, schloß Mayer, daß bei Zerfall von lipoidhaltigen Zellen infolge Röntgenschädigung freiwerdende Lipoide durch die lokal vorhandenen als Phagocyten funktionierenden Zellelemente aufgenommen werden. Kirch wies 1921 auf die xanthomartige Variation der verschiedensten Geschwülste (auch des Ca.) hin und erklärte sich die Entstehung durch Lipoidinfiltration der Parenchym- und Stromazellen infolge Hypercholesterinaemie in Verbindung mit Lymphstauung. Prym schließt sich bezüglich der Entstehung dieser Zellform der Ansicht Mayer's an und berichtet, daß er Xanthomzellen auch in nicht bestrahlten Fällen von Lymphogranulomatose beobachten konnte. Darnach können diese Zellen nicht als Ckarakteristikum für Röntgenstrahlenwirkung angesehen werden. Auch Oberndorfer erblickt in derartigen degenerativen Prozessen keine für Strahlenwirkung charakteristischen Veränderungen, sondern betont, daß die gleichen Gewebsreaktionen überall dort eintreten können, wo geweblicher Zerfall mit langsamer Resorption auftritt, so auch bei entzündlichen Prozessen, gehäuft z. B. bei Aktinomykose. Prym läßt jedoch die Möglichkeit offen, „daß diese spontan vorkommenden Gebilde nach Bestrahlung häufiger und schneller auftreten, weil die Zerfallprozesse beschleunigt werden". Diese Ansicht erscheint mir auch für den vorliegenden Fall des teilweise in Zerfall begriffenen Karzinoms sehr wahrscheinlich.

E 186/16. Eine durch Strahlenbehandlung erweichte **Krebsgeschwulst des rechten Kieferwinkels** bei einer 68jähr. Frau ergab histologisch folgendes Bild (über die Strahlendosis konnte nichts in Erfahrung gebracht werden):

Das Stückchen ist vollkommen nekrotisch, nur am Rand sind einzelne Fetzchen zu sehen, in denen lockeres Granulationsgewebe dicht übersät ist von Leukocyten. Auch diese Zellen sind bereits laediert, im nekrotischen Gewebe ist aber an einzelnen Stellen noch die Struktur der ursprünglichen Geschwulst zu erkennen. Es handelt sich um ein alveolär gegliedertes Gewebe, dessen Maschen stellenweise noch vorzüglich erhaltene Konturen von Zylinderzellbalken, aber ohne Kern, erkennen lassen. Am Rande ist das nekrotische Gewebe stellenweise mit Kalksalzen in geringer Ausdehnung impraegniert. Es handelt sich demnach um ein Adenokarzinom, das unter

Strahlenwirkung nekrotisch wurde, wofür die klinische Beobachtung genügenden Anhalt gibt.

E 594 20. In einem weiteren Falle wurde ein **karzinomatöser Tumor aus der Submaxillargegend** bei einem 52jähr. Manne mit großen Röntgendosen behandelt.

Mikroskopisch zeigte der Tumor ein gegen das gewöhnliche Karzinom stark abweichendes Bild:

Ursprünglich handelt es sich zweifellos um ein **Carcinoma simplex** mit mittelgroßen Nestern. Nun finden sich sehr starke Veränderungen, die vielleicht unter dem Einfluß der Strahlen zustande gekommen sind. Das Stroma ist durchgehends vermehrt, derb, kernarm und äußerst stark von haemosiderotischem Pigment durchsetzt. Stellenweise ersetzt zweifellos dieses von Pigmentmassen durchsetzte Bindegewebe zugrunde gegangene Geschwulstmassen. Der größte Teil des Schnittes zeigt aber noch lebendes, wenn auch verändertes Krebsgewebe. Die Geschwulstnester sind klein, die Zellen ebenfalls meist kleiner als ursprünglich, vielfach offenbar stark atrophisch gewordene Krebszellen. Daß aber die Vitalität des Gewebes nicht vollständig gelitten hat, beweisen zahlreiche Mitosen in den Geschwulstzellen. Das ganze Bild ist ein bei bestrahlten Tumoren häufig zu beobachtendes.

E 174 19. Bei der 56jähr. Frau S. wurde ein Tumor hinter dem linken Ohr vor 3 Wochen intensiv mit harten Röntgenstrahlen behandelt, wobei dieser sich um die Hälfte verkleinerte. Ein Probeausschnitt führte zu der Diagnose: **malignes Schweißdrüsenadenom.**

Makroskopisch handelt es sich bei dem Ausschnitt um ein halbdattelgroßes Gewebsstückchen, das aus derben, weißen Massen mit eingesprengten gelbgrauen, knötchenartigen Gebilden besteht.

Mikroskopisch läßt der Tumor seine Entstehung aus Schweißdrüsen kaum mehr erkennen. Offenbar sind hier die starken Erweichungen dieses ungewöhnlichen Bildes eines malignen Schweißdrüsentumors zum großen Teil auf sowohl nekrotisierende, als auch reizende Wirkung der Strahlen zurückzuführen. Im äußerst stark leukocytär infiltrierten Gewebe, das vielfach nekrotisch ist, liegen teils netzförmig, teils kugelig angeordnete Zellmassen vom Charakter unregelmäßiger, meist großer Epithelien, die wiederum vielfach von hyalinen Strecken durchzogen werden. Wo größere Zellverbände liegen, findet sich meist zum Teil Nekrose, die manchmal kugelige Zusammensetzung aufweist. Neben den großen Nekrosen sieht man vielfach kleine, hyaline kernlose Schichtungskugeln angeordnet, die manchmal perlschnurartig aneinander gereiht sind. In den tieferen Schichten ist im allgemeinen die Nekrose weniger ausgesprochen, dagegen hier die Unregelmäßigkeit der Zellen eine besonders deutliche. Auffallend ist das haufenweise Vorkommen von großen Riesenzellen, die offenbar an Stelle zugrunde gegangener Geschwulstmassen liegen. In den peripheren Teilen der außerordentlich zellreichen Geschwulst ist eine stärkere Lymphstauung zu erkennen. Stellenweise findet man auch Hyalinisation des im ganzen sehr zellarmen Stromas.

Die Angabe, daß eine intensive, klinisch erfolgreiche Strahlenbehandlung erst verhältnismäßig kurze Zeit zurückliegt, rechtfertigt m. E. den Schluß, daß es sich bei den angeführten Veränderungen im wesentlichen um Folgeerscheinungen der Bestrahlung handelt. Wenigstens dürften die Zerfalls- und Resorptionsvorgänge beschleunigt worden sein, womit auch das gehäufte Auftreten von Fremdkörperriesenzellen, und um solche handelt es sich hier zweifellos, zu erklären wäre (Oberndorfer).

Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf in der Tiefe liegende **Krebsgeschwülste des Magens und Darmes** sind nur spärliche Berichte vorhanden, denen wir einige Beobachtungen anfügen können.

E 601/14. **1. Fall:** Bei dem 45jähr. J. S. wurde im Jahre 1914 ein Gallertkarzinom des Pylorus reseziert, nachdem es mit 600 X bestrahlt worden war.

Makroskopischer Befund: Pylorus mit einem kurzen Stückchen Duodenums und einem annähernd runden Stück Magenwand von 11 cm Durchmesser. Die Magenwand ist im ganzen verdickt, die Schleimhaut gerötet und in kleine Fältchen gelegt. Gegen den Pylorus zu wird die Wandung bis fast 1 cm dick und hat auf dem Schnitt gallertiges Aussehen; auch die Mucosa ist in diesem Bereich (bis 9 cm vom Pylorus) gerötet und weichlich-sulzig auf der derben Unterlage; auch ist hier die Faltung eine ganz flache, verschwommene, der Uebergang in die stärker gefältelten Partien ist ein allmählicher und nur an der Vorderseite des Magens durch eine stärker durchblutete und stellenweise leicht arrodierte Schleimhautpartie kenntlich. Im Bereich der stark verdickten Wandung sitzt eine ca. markstückgroße, flache, hellrote, anscheinend epithellose Stelle.

Histologisch ist das Bild folgendes: Die Schleimhaut ist gut erhalten, aber stark induriert; die Drüsen sind an Zahl reduziert und atrophisch. Die Muscularis mucosae ist ziemlich stark verdickt. Die Submucosa wird ersetzt, die Mucularis durchsetzt von einem feinfaserigen, verhältnismäßig zellarmen, ganz locker gebauten Gewebe von Schleimgewebscharakter, das die breiteren Muskelbündel zum Teil dissoziiert und im ganzen wenig, fast überall einzeln stehende größere Zellen mit geblähtem Protoplasmaleib und exzentrischem Kern einschließt. Diese Zellen sind offenbar Geschwulstzellen; sie zeigen vielfach pyknotischen Kern und sind so spärlich, daß manche Gesichtsfelder derartiger Einlagerungen vollständig entbehren.

Auffallend an dem Bild ist die enorme Geschwulstzellarmut und das absolute Ueberwiegen der Schleimmassen. Doch läßt sich nicht entscheiden, ob diese Veränderungen Bestrahlungsfolgen darstellen oder von selbst entstanden sind.

Aschoff konnte 1913 ein inoperables Magenkarzinom untersuchen, das mit stark gefilterten Röntgenstrahlen in abnorm hohen Dosen angegangen wurde. Vor der Bestrahlung wurde ein typisches Adenokarzinom ohne Neigung zu Schleimbildung festgestellt. 3 Monate

später fand sich bei der Sektion ein kallöses Ulcus im Antrum pylori, in dessen Randteilen von den alten karzinomatösen Wucherungen der Magenwand nichts mehr nachzuweisen war, nur eigenartige Lückenbildungen mit Schleim und vereinzelten Gebilden, die als Krebszellen anzusehen waren; das Protoplasma wie in Auflösung begriffen, auch die Kerne vakuolisiert, wie zerknittert; im Schleim pyknotische Kerntrümmer, frische Krebszellwucherungen nirgends zu entdecken.

Der ganze Befund deutet auf Strahlenwirkung. Es wurde demnach durch die hohen Dosen und die starke Filterung eine erhebliche Tiefenwirkung erzielt.

Schittenhelm und Meyer-Betz (1914) konnten ein durch die Bauchwand durchgebrochenes Zylinderzellenkarzinom des Magens, soweit es an der Oberfläche lag, durch Röntgenstrahlung zum Verschwinden bringen, während das in der Tiefe liegende eigentliche Magenkarzinom vollkommen unbeeinflußt blieb. Eine ähnliche Beobachtung machte auch Hüter.

Schönleber bestrahlte 1921 ein Magenkarzinom bei einem 51jähr. Mann innerhalb 10 Tagen 4mal intensiv (Dosis genau angegeben). 3 Tage nach der letzten Bestrahlung fand man an der hinteren Magenwand ein Carcinoma simplex mit starken Zerfallserscheinungen, sowie zerfallende Metastasen auf dem Peritoneum. Da Peritonealmetastasen sonst nie zerfallen sollen, glaubt Schönleber an sichere Röntgenstrahlenwirkung.

E 168 12. Ein weiterer Fall aus unserer Beobachtungsreihe betrifft einen **Schleimkrebs des Mastdarms** bei einem 26jähr. Manne, der längere Zeit mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Nach den mir von Herrn Hofrat Dr. Höpfl-Hausham gütigst mitgeteilten Angaben betrug die Zahl der Bestrahlungen 10, jedesmal etwa 30 Minuten lang bei 20 cm Abstand, 0,8 M.A. und 0,5 mm Al.Filter, also ungefähr 10 H pro Bestrahlung.

Histologischer Befund: Das Stückchen ist stellenweise von Schleimhaut mit Lieberkühn'schen Krypten ausgekleidet, stellenweise fehlt die Schleimhaut durch oberflächliche Ulceration. Das Zylinderepithel der Oberfläche wie der Krypten ist in Becherzellen umgewandelt. Das Stratum proprium mucosae ist in enormer Weise infiltriert von teils einzeln liegenden, teils in Strängen angeordneten Zellen von runder Form, die fast durchwegs eine Schleimvakuole einschließen, wodurch der Zellkern an die Peripherie gedrängt wird. Es entsteht so das Bild von Siegelringform. Neben diesen Zellen durchsetzen über-

aus zahlreiche cosinophile Zellen das ganze Gewebe. Die Submucosa ist stark verbreitert und bindegewebig induriert. Das Gewebe ist etwas entzündlich infiltriert; an ganz wenigen Stellen sind einzelne größere Zellen, die den infiltrierenden Zellen des Stratum proprium mucosae entsprechen, zu bemerken. Die Zellen füllen manchmal kleine Lymphgefäße aus, liegen manchmal in schleimigem Substrat. Die Muscularis ist wieder in sehr starkem Grade von Geschwulstzellen durchsetzt, die der Richtung der Muskelzellen entsprechend ziehen. Auch diese Zellen weisen überall Vakuolenbildung, zum Teil auch schleimige Degeneration auf. Das perimusculäre Gewebe ist ebenfalls entzündlich infiltriert, stellenweise nekrotisch; Geschwulstzellen sind hier nicht nachzuweisen.

Es handelt sich also um einen Schleimkrebs des Rektum, der in auffallender Weise Drüsenbildung, aber auch größere Strangbildung vermissen läßt (die Zellen liegen größtenteils einzeln), dagegen sich auszeichnet durch hochgradige **bindegewebige Induration,** besonders der Submucosa und, was besonders auffällt, durch diffuse Infiltration des Stratum proprium mucosae, Veränderungen, die sich nicht sicher auf Strahlenwirkung beziehen lassen, da sie auch spontan vorkommen. Auffällig bleibt immerhin die starke Entwicklung des narbenähnlichen Bindegewebes.

Prym konnte einen Fall von Gallertkrebs des Rektum untersuchen, 3 Monate nachdem er mit insgesamt 110 % H.E.D. bestrahlt worden war (Technik genau angegeben). Bei der Operation fiel schon ein besonders derbes und serös durchtränktes Bindegewebe auf. Histologisch war das Bindegewebe der Submucosa stark entwickelt, sehr derb; auch zwischen Muskelbündeln und im subserösen Fettgewebe schien es vermehrt. In den Gallertmassen des Zylinderkrebses ließen sich vielfach keine Epithelien mehr nachweisen. Der Autor weist darauf hin, daß solche Zustände auch spontan häufig vorkommen, somit sich eine sichere Strahlenwirkung nicht nachweisen läßt. Immerhin ist auch hier die starke Bindegewebsentwicklung auffallend.

In den beiden folgenden Fällen handelt es sich um **Adenokarzinome des Rektum,** die wir zu untersuchen Gelegenheit hatten.

E 667 14. Bei einem 68jähr. Manne wurde ein **Rektumkarzinom** seit 1½ Jahren mit Röntgenstrahlen und verschiedentlich auch mit Mesothorium behandelt.

Histologisch ergeben die Schnitte durch verschiedene Stellen der Tumoren ein ziemlich einheitliches Bild: es handelt sich um ein Adenokarzinom, das stellenweise in dicht gedrängten Zügen und Schichten in die Muscularis vordringt. Diese Partien zeigen geringe Becherzellenbildung und schleimige Degeneration der Epithelien. An anderen Stellen aber überwiegt die Schleim-

produktion mit der schleimigen Degeneration der Zellen, sodaß große Nester entstehen, die ausschließlich mit Schleim gefüllt sind. Diese Schleimmassen, hervorgegangen aus karzinomatösen Drüsen, bedingen einen gallertigen Charakter des Tumors. Rundzellige Infiltration in höherem Grade fehlt, wenn auch kleine Rundzellhaufen hier und da in das Gewebe eingestreut sind. Die unveränderten Geschwulstzellen sind wahrscheinlich junge, frisch gewucherte Zellen.

Derartige Bilder, einschließlich der ausgedehnten Schleimdegeneration, kommen ja bei Rektumkrebsen nicht sehr selten vor. Die schleimige Degeneration, die aber nur geringe Teile des Tumors ergeben, ist im ganzen vielleicht etwas stärker, als in der Mehrzahl der Fälle, sodaß man hier vielleicht an Strahlenwirkung denken kann; doch läßt sich ein sicherer Befund für diesen Gesichtspunkt nicht erheben.

E 48/18. Ein **Adenokarzinom des Rektum** bei einem 56jähr. Manne wurde seit einem Jahr ambulant röntgenbestrahlt. Zur Untersuchung kommt ein abgetragener Krebsknollen von dem aus der Analöffnung kinderfaustgroß herauswuchernden Tumor. Der pflaumengroße, derbe Knollen bot höckerige Oberfläche, war auf dem Schnitt grauweißlich, teils festere Streifen zeigend, teils in schmierige Massen zerfallen.

Mikroskopisch fanden sich ausgedehnte, unregelmäßige, drüsenartige Wucherungen. Die Drüsen zeigten vielzeiliges Zylinderepithel, zahlreiche Mitosen, oberflächlich ausgedehnte Nekrose. Das Stroma war sehr bindegewebsreich und mäßig rundzellig infiltriert. Ein sicherer Befund für die Röntgenstrahlenwirkung konnte auch hier nicht erhoben werden.

In den genannten Beispielen gelang es also nicht, eine sichere Einwirkung der strahlenden Energie nachzuweisen. Doch läßt die auffallende Entwicklung von narbenähnlichem Bindegewebe immerhin eine solche vermuten. Nachrichten über einen durch Bestrahlung dauernd geheilten Mastdarmkrebs liegen nicht vor (Strauß).

Die Behandlung des **Uteruskarzinoms** mit Röntgenstrahlen allein wurde in den letzten Jahren fast vollkommen aufgegeben. Sie mußte der wesentlich günstigere Resultate ergebenden kombinierten Röntgen-Radium- oder reinen Radium-Behandlung weichen. Dies ist wohl der Grund, weshalb die vorhandenen histologischen Untersuchungen zum größten Teil früheren Datums sind (1912 bis 1921), während neuere Angaben fast ganz fehlen. Auch unsere eigenen Beobachtungen gehen in die Jahre 1914 15 zurück.

E 26 15. **1. Fall:** Karzinom des Uterus bei einer 50jähr. Frau, das erstmalig nach kürzerer Bestrahlungsdauer (Dosis leider unbekannt) an einer Probeexzision untersucht werden konnte. Dabei ließ sich folgender **histologischer Befund** erheben:

Nesterreiches, groß- und kleinnesteriges **Carcinoma solidum**, dessen Zellmassen aber stellenweise noch durch den Zylinderzellcharakter der Randzellen, durch die Neigung, winzig runde, mit Sekrettropfen angefüllte Hohlräume zu bilden, sich zum Teil noch als **Carcinoma cylindrocellulare** auffassen lassen. Das Stroma ist stark von Blutungen durchsetzt, stellenweise ganz nekrotisch ohne nennenswerte Rundzelleninfiltration. Auch in den Geschwulstnestern sind Nekrosen nachzuweisen, die manchmal nur Teile, manchmal das ganze Nest ergreifen. Diese nekrotischen, nur stellenweise noch Kernschatten aufweisenden Partien sind stark von Leukocyten mit in die Länge gezogenen Kernen durchsetzt, sodaß manchmal bei schwacher Vergrößerung nesterartig abgegrenzte Leukocytenherde noch lebende Karzinomnester vortäuschen können. An anderen Stellen umrahmen, scharf abgegrenzt, schmale Leukocytenbänder Epithelhaufen als dunkle Kontur; auch weisen vereinzelte Gefäße im Tumor starke Leukocytendurchsetzung auf. Diese Leukocyten haben ebenfalls stark in die Länge gezogene Kerne. Das Stroma weist weiterhin, besonders in den leukocytenreicheren Teilen, Oedem und jugendliche Beschaffenheit seiner Zellen, frischem Granulationsgewebe ähnlich, auf.

Derselbe Uterus wurde 5 Wochen später totalexstirpiert, nachdem er im ganzen etwa 20mal je 7 Minuten bestrahlt worden war. Das **histologische Bild** war nunmehr folgendes:

E 60—63 15. Der im ersten Praeparat angedeutete Adenokarzinomcharakter ist völlig geschwunden. Die großen Nester sind gefüllt mit undifferenzierten, kleinen, dicht stehenden Epithelien. Zylinderzellcharakter derselben tritt nirgends stärker hervor, nur ganz vereinzelt sind kleine, rosettenartige Anordnungen der Zellen zu sehen. In den größeren Geschwulstzellnestern finden sich zentrale Nekrosen. Das spärliche Stroma ist derb, faserreich, auch die kleinen Gefäße sind dickwandig, rundzellige Infiltration ganz geringgradig. Andere Schnitte durch das Praeparat zeigen das Bild des sehr derben, faserreichen Fibromyoms, ohne eine Wirkung der Strahlen erkennen zu lassen.

Trotz der zwei Beobachtungen zu verschiedenen Zeiten der Bestrahlung ist es hier sehr schwer, Veränderungen festzustellen, die einigermaßen mit Sicherheit auf Strahlenwirkung zu beziehen sind. Wie leider in den weitaus meisten Fällen, ist auch hier über das Aussehen der Geschwulst vor der Bestrahlung nichts bekannt. Außerdem fehlen nähere Angaben über die Dosis und Dauer der Bestrahlung vor den einzelnen Untersuchungen. Immerhin sind die Veränderungen der späteren Beobachtung gegenüber der verhältnismäßig nur kurze Zeit früheren so wesentlich, daß man sie wohl mit größter Wahrscheinlichkeit als Folge der Röntgenstrahleneinwirkung betrachten darf, so vor allem die Veränderungen des Stromas und des Epithels, sowie die Wandverdickung der kleinen Gefäße. Auffallend ist auch das Fehlen stärkerer leukocytärer Infiltration im späteren Praeparat. In wieweit man im ersten Praeparat von Strahlenwirkung sprechen kann, wage ich nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden; doch halte ich es für wahrscheinlich, daß die sehr aus-

geprägte Nekrose auf die Bestrahlung zu beziehen ist. Gleichwohl muß darauf hingewiesen werden, daß derartige Variationen auch in unbestrahlten Krebsen zur Beobachtung kommen.

E 303/15. **2. Fall:** Hier handelt es sich um einen wegen schwerer Haemorrhagien erfolglos bestrahlten und daher exstirpierten Uterus einer 54jähr. Patientin.

Die **histologische Untersuchung** ergibt: Im Corpus uteri bis in die Muscularis vordringende breite, solide Epithelzapfen. Auffallend viele Mitosen und zahlreiche, ziemlich starke Kernatypien. Riesenkerne, mehrkernige Zellen sind nicht selten. Diese Zellatypien sind aber nicht gleichmäßig in allen Nestern zu sehen. Das Stroma ist faserreich; nur dort, wo die Grenze der Epithelstränge gegen die noch intakten tieferen Schichten der Muscularis ist, besteht noch etwas stärkere rundzellige Infiltration. Regressive Metamorphosen in den Geschwulstzellen sind nirgends mit Sicherheit zu erkennen.

Ueber die Dosis der Bestrahlung ist hier ebenfalls nichts bekannt, doch wird man der Indikation entsprechend annehmen dürfen, daß dieselbe nicht allzuhoch war. Von einer zerstörenden Wirkung der Strahlen kann jedenfalls in dem vorliegenden Falle nicht die Rede sein, die auffallend zahlreichen Zellteilungsformen erwecken im Gegenteil den Eindruck einer Reizwirkung der Strahlen zu rascherem Wachstum.

Die Durchsicht der in der Literatur enthaltenen Untersuchungen ergibt, daß die Veränderungen, die nach Bestrahlung von Uteruskarzinomen beobachtet wurden, wohl sehr verschiedenartig sind, sich jedoch nicht wesentlich von denen unterscheiden, die bei bestrahlten Karzinomen anderer Organe beschrieben sind.

Aschoff konnte einen Fall vor, während und nach der Bestrahlung mit großen Dosen sehr genau an vielen Proben in verschieden großen Zeitabständen untersuchen. Die einzelnen Proben sind jedoch in ihren histologischen Befunden so verschieden, daß man eine fortlaufende Wirkung der Röntgenstrahlen exakt nicht feststellen kann. Der vor der Bestrahlung als nicht verhornender Plattenepithel-Krebs erkannte Cervixtumor zeigte 2 Monate nach der Bestrahlung eine ausgesprochene Neigung zur Hornperlenbildung. Später kam es zu den auch von anderen bestrahlten Krebsen bekannten Bildern der Nekrose, kleinzelligen Infiltration, Bildung von Riesenzellen und Riesenkernen, das Bindegewebe war teilweise narbenähnlich verdickt, ebenso zeigten die Gefäßwandungen enorme Verdickung mit leukocytärer Infiltration. Selbst nach vielen Monaten intensiver Strahlenbehandlung wurden noch ausgedehnte, breitzapfige

Krebsstränge mit zahlreichen Kernteilungsfiguren und ohne Zeichen der Zellschädigung festgestellt. Die Neigung zur Verhornung war wechselnd, doch meist deutlich, sodaß mitunter Bilder eines stark verhornenden Plattenepithelkrebses mit echten Hornmassen entstanden. Es ist wohl wahrscheinlich, daß diese Neigung zur Verhornung sich unter der Strahlenwirkung gesteigert hat, doch kann eine solche Bildung beim Altern des Krebses auch spontan auftreten. Die als Strahlenwirkung angesprochenen Veränderungen beschränken sich alle auf die oberflächlichen Schichten, während scharf davon abgegrenzt in der Tiefe die Krebszellen kaum verändert erschienen. Die Hornperlenbildungen fanden sich aber in allen Schichten, was dafür spricht, daß diese sich auch ohne die Bestrahlung ausgebildet haben würden, wenn auch vielleicht in geringerem Maße. Zur richtigen Beurteilung dieser Veränderungen müßte man vor allem einmal ein unbestrahltes Karzinom an so vielen Proben zu untersuchen in der Lage sein. Wahrscheinlich ist auch die fortwährende Reizung und Belästigung des Tumors durch die Probeexcisionen nicht ohne Einfluß auf das Wachstum der Geschwulst gewesen.

An 3 weiteren Portio-Karzinomen konnte Aschoff den Einfluß der Röntgenstrahlen auf den Bau des Karzinoms und das schließliche Verschwinden des Krebses histologisch sicherstellen. In einem Fall war zunächst eine Umstimmung des Charakters der Geschwulst von einem typischen Plattenepithelkrebs in ein langsam wachsendes Cancroid zu beobachten; unter der weiteren Bestrahlung verschwand dann der Tumor vollständig. Eine Neigung zur Verhornung ließ sich nicht immer feststellen.

v. Franqué berichtete 1915 über ein an der Grenze der Operabilität stehendes kleinzelliges, alveoläres Cervix-Karzinom, das mit insgesamt 2087 X bestrahlt wurde. 4 Tage nach der letzten Bestrahlung befand sich histologisch der größte Teil der Geschwulst in einem als „hypertrophisches Stadium" bezeichneten Zustand und zeigte der Größe, Unregelmäßigkeit und starken Färbung der Kerne, sowie der Zellformen nach eine gewisse Aehnlichkeit mit einem **Chorionepithelioma malignum.** Prym, der denselben Fall unabhängig von v. Franqué untersuchte, hatte den Eindruck, daß die monströsen Kerne zum großen Teil aus Zellen hervorgehen, die

gerade während der Zellteilung von den Strahlen getroffen oder durch die Strahlenwirkung zur Kernteilung angeregt wurden, „als ob es ein letzter Versuch der Zelle wäre, sich vor den tödlichen Strahlen durch überstürzte Mitose zu retten.“ Aber dieses hypertrophische Stadium kann ebenfalls nicht als etwas für die Strahlenwirkung charakteristisches aufgefaßt werden, wofür Prym als Beweis einige Abbildungen eines unbestrahlten Portio-Ca. wiedergibt, wo dieselben Veränderungen wahrscheinlich unter ähnlichen Lebensbedingungen, bei raschem Wachstum und schlechter Ernährung des Tumors als spontane Variationen festzustellen sind.

In einem zweiten Falle zeigten sich bei einem intensiv bestrahlten Portio-Ca. ausgedehnte Nekrose, Zell- und Kernzerfall in allen Stadien, sowie alle anderen nach Strahleneinwirkung bekannten Veränderungen in ausgeprägter Weise. Interessant war besonders, daß dicht neben den zerfallenden Krebsalveolen die Uterindrüsen wohl erhalten waren, obwohl sie in gleicher Weise von den Strahlen getroffen sein müssen.

Seitz und Wintz konnten 1920 ein inoperables Portio-Ca. bei einer 43jähr. Frau durch einmalige Verabfolgung der Karzinomdosis (an der Portio ungefähr 120 % H.E.D.) innerhalb Jahresfrist zur Heilung bringen, wobei allerdings durch die Strahlen gleichzeitig schwere Darmschädigungen hervorgerufen wurden.

Verschiedene Berichte lauten dahin, daß bei mit Röntgenstrahlen behandelten Uteruskarzinomen vielfach noch gut erhaltenes, mitunter sogar lebhaft wucherndes Krebsgewebe gefunden wurde; fast stets war das Bindegewebe hyalin sklerosiert (Haendly). Im übrigen decken sich die histologischen Befunde der verschiedenen Untersucher mit den beschriebenen (Prym).

Bumm bestrahlte einen Fall von inoperablem Kollumkarzinom per vaginam mit 800 H.

Erfolg: Die von der intensiven Bestrahlung am meisten betroffenen Gewebe, das Scheidengewölbe, das Collum und das Beckenbindegewebe, zeigten eine deutliche Verhärtung, die das Weiterwuchern des Karzinoms hemmten. Nach Ausstoßung der Krebsmassen kam es zu einer Reinigung des Krebskraters und damit zum Aufhören der Jauchung und Blutung. Das vorher inoperable Ca. wurde operabel.

Die mikroskopische Untersuchung der aus dem Karzinomkrater ausgelöffelten Massen enttäuschte, da eine spezifische Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Krebsgewebe nicht nachzuweisen war. Ueberall fand sich noch eine teils dünnere, teils dickere Schicht von wucherndem Karzinomgewebe, dem zunächst eine Lage stark zellig infiltrierten Gewebes, dann eine mächtige Schicht sklerosierten Bindegewebes folgten, das die Muskelfasern fast völlig verdrängt hatte. Auch im Parametrium fanden sich innerhalb und außerhalb der Schwielen noch Karzinomnester; die sklerotischen Drüsen waren frei.

Neuere Untersuchungen von Seidemann und Mayer (Tübingen) bestätigen ebenfalls die guten Resultate der Röntgenbestrahlung für die Operabilität inoperabler Uteruskarzinome. Seidemann, Holfelder u. a. schließen aus den guten klinischen Erfolgen, daß die oft gefundenen restierenden Karzinomnester durch die Bestrahlung wahrscheinlich stark geschädigt wurden, wenngleich histologisch nicht erkennbar.

Böhm und Zweifel versuchten gleich anderen Forschern (Cordua u. a.), aus den mikroskopischen Befunden einen Schluß auf die Prognose für die Bestrahlung des Uteruskarzinoms zu stellen. Den Untersuchern gelang es, in 75,5 % der Fälle auf Grund des histologischen Befundes eine richtige Prognose zu stellen. Am günstigsten erwies sich das Carcinoma medullare mit unreifen Zellen, reichlichem Protoplasma und Leukocythen und jungem Granulationsgewebe. Das Verhalten der Mitosen war nicht verwertbar; am ungünstigsten ist das hochdifferenzierte, zur Verhornung neigende Karzinom mit großen Zapfen und ruhendem, nicht leukocytär infiltriertem Bindegewebe. Die Verhornung allein bedingt nach den Beobachtungen noch keine ungünstige Prognose.

Die histologischen Befunde nach kombinierter Röntgen-Radium- (bezw. Mesothorium-) Bestrahlung, wie auch nach reiner Radium-Behandlung, sind ganz ähnlicher Natur wie die nach ausschließlicher Röntgenwirkung beschriebenen.

Ueber **Karzinom der Vagina** liegt uns eine Beobachtung vor:

E 86 14: Es handelt sich um ein Karzinom-Recidiv der Vagina nach abdominaler Totalexstirpation. Patientin war 4 Wochen lang mit Röntgenstrahlen behandelt worden.

Die **histologische Untersuchung** läßt ausschließlich äußerst lockeres, sehr gefäßreiches Granulationsgewebe erkennen, dessen Maschen und Gefäße sehr viele Plasmazellen enthalten. An einem Zipfel des Stückchens geschichteter Plattenepithelüberzug mit Leukocytendurchsetzung ohne Besonderheiten. Vom Tumor ist nichts zu sehen. Demnach war das Recidiv unter der Bestrahlung zur Heilung gekommen.

Die Befunde anderer Beobachter weichen, soweit es sich um Plattenepithelkrebse der Vagina handelt, nicht wesentlich von denen ab, die sich auch bei Tumoren dieser Art an anderen Körperstellen feststellen lassen.

E 640/21. Ein durch Röntgenbehandlung zur Erweichung gebrachtes **Plattenepithelkarzinom der Parotis** zeigte histologisch folgendes Bild:

Es findet sich ausschließlich teils nekrotisches, teils noch erhaltenes Plattenepithelgewebe mit Schichtungskugelbildung und Verhornung, vielfach Einzelzellen, teils nekrotisch, teils noch erhalten. In Uebereinstimmung mit dem klinischen Resultat ist wohl die Nekrose ziemlich sicher als Wirkung der strahlenden Energie aufzufassen. Ob die Verhornung ebenfalls unter diesen Gesichtspunkt fällt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

S 501/24. Bei dem 43jähr. L. M. wurde eine langsam wachsende Geschwulst der linken Seite des weichen Gaumens angeblich mehrmals und mit Erfolg bestrahlt. Ungefähr 8 Wochen nach der letzten Bestrahlung sei jedoch die Geschwulst wieder erschienen und rascher gewachsen als zuvor. Etwa 1 Jahr später starb der Kranke. Die Sektion und die anschließende histologische Untersuchung ergab:

Großes, zellreiches **Plattenepithelkarzinom** der linken Hälfte des weichen Gaumens mit Durchbruch in die Schädelbasis; Zerstörung der mittleren Schädelgrube links und Einwachsen in den linken Temporallappen.

Makroskopisch handelt es sich um eine mächtige, über faustgroße, im ganzen ziemlich derbe Geschwulst, die sich gegen die Orbita einerseits stark vorwölbt, andererseits die mittlere Schädelgrube vollständig zerstört hat.

Mikroskopisch erweist sich der Tumor als äußerst zellreich; er besteht aus mächtigen Zügen und Nestern kleiner Epithelzellen. Die Kerne sind gleichmäßig oval, stellenweise findet man Zellen von spindeliger Natur, hie und da Mitosen, vereinzelt verhornte Stellen. Das Stroma ist mäßig entwickelt und stark rundzellig infiltriert. Ein Befund, der als Bestrahlungsfolge anzusprechen wäre, läßt sich nicht erheben.

Die histologischen Bilder der **Oberflächen-Karzinome,** die wir nach Bestrahlung zu sehen Gelegenheit hatten, zeigen keinen nennenswerten Unterschied untereinander.

E 744/21. **1. Fall: Oberfächenkarzinom der Nase.**

Zur Untersuchung kam ein kürbiskerngroßes, geschwürig verändertes Hautstück.

Mikroskopisch fand sich im Bereich des Ulcus in stark rundzellig infiltriertem Stroma zierliche Epithelwucherung, zusammengesetzt aus Epithelien vom Typus der Epidermisbasalzellen, ohne Tendenz zur Verhornung, in Form fächerartig sich ausbreitender Stränge.

Das Bild unterscheidet sich in keiner Weise von dem eines nicht bestrahlten Basalzellenkrebses.

E 55/25. **2. Fall:** betrifft ein leicht bestrahltes **Cancroid** bei einem 72jähr. Mann.

Histologischer Befund: Oberflächenkarzinom der Haut, ohne Verhornung, im Gesunden entfernt. Das Karzinom ist zierlich aufgebaut, kleine Zellen, mehr zylindrisch, wie sie der Basalzellschicht entsprechen. Zahlreiche Mitosen, im Stroma mäßige und herdförmige Rundzellinfiltration, darunter viele Plasmazellen. Nichts, was auf Röntgenstrahlenwirkung hindeutet.

E 497/25. **3. Fall: Oberflächenkarzinom der Ohrmuschel** bei einer 50jähr. Frau, das angeblich mehrmals bestrahlt worden war.

Das zur Untersuchung übersandte Stück zeigt starke Verdickung und oberflächliche Ulceration an der Innenseite.

Histologisch handelt es sich um ein Oberflächenkarzinom des Ohres, das bis zum Knorpel vordringt, nicht verhornt ist, und in zierlichen und stellenweise plumperen, netzförmigen, aus kleinen, den basalen Epithelien entsprechenden Zellen zusammengesetzten schmalen Zügen wächst. Das Stroma ist stark entzündlich infiltriert.

Auch hier kann nicht die geringste Veränderung festgestellt werden, die als charakteristische Strahlenwirkung anzusehen wäre.

War in den genannten Fällen der Befund hinsichtlich der Einwirkung der Röntgenstrahlen vollkommen negativ, so erfahren wir aus anderen Beobachtungen, daß auch diese Krebsform von den Strahlen wohl beeinflußt werden kann.

G. Schwarz untersuchte ein flaches, ulceriertes Basalzellenkarzinom der Wangenhaut bei einer 80jähr. Frau an mehreren Proben zu verschiedenen Zeiten der Bestrahlung. Das Stroma war schleimig degeneriert. Das Ergebnis war folgendes:

Vom 10. Tag an bildeten sich an den Rändern der Exulceration eigenartige Wülste, die histologisch dem Bilde des verhornenden Plattenepithelkrebses sehr stark ähnelten. De facto aber handelte es sich um reparative Wucherungen von normalem Epithel, wie sich im weiteren Verlaufe eindeutig zeigte. 3 Tage nach der ersten, 2 Tage nach der zweiten, 1 Tag nach der dritten Bestrahlung mit je 8 H durch 0,5 mm Zink, fand sich eine rasch ansteigende Zunahme der Mitosen weit über das ursprüngliche Maß und aus-

schließlich in Form von „Bröckelmitosen mit Bröckeldissemination und Bröckelagglutination", rhektische Formen, wie sie in gleicher Weise von Alberti und Pollitzer in ihren Versuchen gefunden wurden und wie sie ähnlich auch von Reichold beschrieben sind. Schwarz glaubt, daß diese Mitosenanhäufung auf eine Verlangsamung des Ablaufs der Karyokinese und auf das Unterbleiben neuer Kernbildung zurückzuführen ist. Die Zellen gehen während und an der Mitose zugrunde, wobei die Chromatinbröckel in den extrazellulären Raum austreten. Die Anhäufung der Bröckelmitosen erhielt sich annähernd 4 Tage lang auf gleicher Höhe, sank dann rapid ab und war von einer nahezu mitosenfreien Periode gefolgt, während welcher der Tumor sich weiter bis zur Heilung rückbildete.

Die Beeinflussung der gesunden Haut durch die Röntgenstrahlen haben wir bereits eingangs gestreift. Es wurde erwähnt, daß dabei sehr mißliche Schädigungen entstehen können, bei deren chronischem Charakter es zur Ausbildung des sog. **Röntgenkarzinoms** kommen kann. Im folgenden seien einige Beispiele dieser Krebsform histologisch beschrieben.

E 568/12. Im **1. Fall** handelt es sich um ein Röntgenkarzinom (Cancroid) bei einem Arzte.

Zur Untersuchung kommt ein im zweiten Phalangealgelenk amputierter Finger, der sehr stark mazeriert ist. Auf der Dorsalfläche ist ein größerer Defekt sichtbar, der von einem gewulsteten Hautwall umgeben ist. Die Geschwürsfläche ist leicht bräunlich verfärbt, zum Teil 3 mm unter dem Hautniveau, zum Teil mit höckerigen Proliferationen über das Hautniveau erhaben. Auf dem Schnitt zeigt sich leichte Tiefenwucherung, die aber nicht in den Knochen hineinzudringen scheint.

Mikroskopisch zeigt sich die Epidermis im Bereich des Geschwürs zugrunde gegangen, in den erhaltenen Partien ist sie stark verdickt, mit reichlicher Hornschicht. Die Subcutis ist rundzellig infiltriert. In den tieferen Partien der Haut finden sich spärliche, aus Plattenepithel aufgebaute Epithelnester, in ihrer Umgebung faserreiches, etwas rundzellig infiltriertes Bindegewebe. In weiterer Umgebung ist das Stroma ganz kernarm, zum Teil hyalin; vereinzelt finden sich hier kleine verwaschene Zellnester, auch einzelne Epithelien mit unregelmäßigem, unscharf gezeichnetem Kern. Kleine Nekrosen schließen sich an, Mitosen werden nicht gefunden. Kleine Knochenbälkchen sind zum Teil nekrotisch und weisen dann von allen Seiten her lakunäre Arrosionen mit reichlichen Riesenzellen auf. An anderen Stellen findet zweifellos auch Apposition osteoiden Gewebes statt; die osteoiden Bälkchen werden von epithelial gelagerten Osteoblastenketten umrahmt. Das an diese Stellen angrenzende Stroma ist zellreich.

E 335/23. Der **2. Fall** betrifft ein **Cancroid** am Augenlid bei einem Röntgenologen, der dasselbe als Röntgenschädigung auffaßte.

Untersucht wird ein gut erbsengroßes, derbes, oberflächlich verhorntes Hautstückchen.

Mikroskopischer Befund: Das histologische Bild steht an der Grenze zwischen beginnendem Cancroid und Warze. Im Bereich der Wucherung ist das geschichtete Plattenepithel stark verdickt, ohne aber wesentlich in die Tiefe einzudringen. Einige Zapfenbildungen am unteren Rand der intrapapillären Epithelzüge deuten auf die Tendenz zum Fortschreiten hin. In der Umgebung der Epithelwucherung besteht starke rundzellige Infiltration. Ein kleines Knötchen direkt an der Grenze der Epithelwucherung besteht aus kleinen, geschichteten Hornschüppchen, in deren Umgebung sich Fremdkörperriesenzellen in großen Massen befinden.

Das ganze Bild deutet auf ein **beginnendes Röntgenkarzinom.**

E 892/24. **3. Fall: Röntgenkarzinom und -Ulcus** bei einem Röntgenologen.

Uebersandt wurde zur Untersuchung ein etwas vertrocknetes Hautstückchen, viereckig, 1,5 : 1 cm groß, mit zentral gelegener, oberflächlicher Ulceration, die auf der einen Seite von mehr gelben hornigen Schüppchen bedeckt war, auf der anderen Seite mehr braunrote Verfärbung zeigte.

Histologisch ergibt sich folgendes Bild:

Bei starker Verdickung des Papillarkörpers der Epidermis und besonders der Hornschicht der Umgebung, finden sich in den excoriierten Partien strangförmig, wie die oberflächlichen Teile des Geschwürgrundes vorspringende schmale, aus basalen Epithelien sich aufbauende Züge, die ein dichtes Netzwerk bilden. Vereinzelt finden sich auch konzentrisch geschichtete Epithelperlen zwischen den mehr länglichen Basalepithelnestern. Das Stroma ist außerordentlich derb, in der nächsten Umgebung des Geschwürs zellreich, sonst zellarm.

E 854/25. **4. Fall:** Probeexcision aus einem **Röntgenulcus.**

Histologisch ergibt das derbe weiße Gewebsstück **Plattenepithelkarzinom** mit ausgedehnter Verhornung teils in breiten Zügen, teils in zierlichen Strängen wachsend. Das Bindegewebe zeigt stellenweise starke entzündliche, vorwiegend leukocytäre Infiltration; an anderen Stellen ist das Stroma faserreich, zellarm.

Ueberblickt man diese Befunde zusammenfassend, so ergibt sich, daß sie sich in nichts von denen unterscheiden, die sich bei spontan entstandenen und therapeutisch bestrahlten Oberflächenkarzinomen erheben lassen. Gegenüber spontan ohne äußere Einwirkung entstandenen Krebsen dieser Art fällt im ersten Falle vielleicht die erhebliche Nesterarmut, die Hyalinisierung des Stromas, die Neigung zu Nekrosen, das Zugrundegehen von Nestern im zellarmen Stroma

auf. Faserreiches, zellarmes Stroma zeichnet auch die übrigen Fälle aus; dazu kommt eine nicht immer, aber doch sehr häufig zu beobachtende vermehrte Neigung zur Verhornung. Diese Veränderungen sind jedoch keineswegs als charakteristisch für die Einwirkung von Röntgenstrahlen anzusehen, man kann sie vielmehr ebenso häufig bei nicht bestrahlten, besonders älteren Oberflächenkrebsen finden. Noch ist es so, daß man einem derartigen Tumor unmöglich im histologischen Bilde mit Sicherheit ansehen kann, ob er bestrahlt oder nicht bestrahlt wurde oder unter Strahlenwirkung entstanden ist.

Auf die Vorgänge, die der Entstehung dieser Veränderungen in der röntgenbestrahlten Haut vermutlich zugrunde liegen, wurde bereits hingewiesen. Nach Borst entwickeln sich die Röntgenkarzinome aus chronischen Röntgengeschwüren, sodaß wohl sicher ist, daß die Röntgenstrahlen nicht direkt krebserregend wirken, sondern auf dem Umweg über die chronische Entzündung. Nach derselben Ansicht sind auch die sog. Röntgenkarzinome nicht immer echte Krebse, sondern entsprechen vielfach nur Geschwüren mit sehr hochgradigen atypischen Epithelwucherungen, wie sie sich im Anschluß an starke degenerative und entzündliche Veränderungen im Corium und die Gefäßveränderungen, welche durch die Strahlen bedingt sind, ausbilden. Das haben auch experimentelle Untersuchungen von Wolbach gezeigt. In gleicher Weise ist wohl auch die Entstehung der verschiedentlich beschiebenen Röntgensarkome im Anschluß an Strahlenbehandlung tuberkulöser Prozesse (Krecke, Beck, Baumann, Alius) zu erklären.

Einige ihrem Aufbau nach nicht klar definierbare maligne Tumoren ergaben bei der histologischen Untersuchung ebenfalls keinen für Röntgenstrahlenwirkung charakteristischen Befund.

E 734 14. **1. Fall: Maligner Tumor des Halses** bei der 36jähr. Frau Th. P. (seit 4 Jahren bestehend). Die Angaben über die Behandlung verdanke ich Herrn San.-Rat Dr. Gilmer. Bestrahlt wurde der Tumor innerhalb 14 Wochen bei 2—4wöchigen Pausen 6mal mit je ungefähr $^1/_3$ H. E. D. durch 3 mm Al. gefiltert. 6 Wochen nach der letzten Bestrahlung wurde die Geschwulst operativ entfernt. Die Kranke ist bis heute - 13 Jahre nach der Operation — recidivfrei geblieben.

Die **histologische Untersuchung** des Operationspräparates ergibt einen eigentümlich gebauten malignen Tumor: Nesterförmig in bindegewebigem

Stroma liegen kleinere Gruppen kleiner epithelähnlicher Zellen, zum Teil von unregelmäßigem Bau und unregelmäßiger Kerngröße; daneben oft typische Nesterbildung, mehr streifenförmig in das Gewebe eingesprengt, schmale Züge der gleichen epithelähnlichen Zellen. Der Tumor hat zum Teil rein karzinomatöse, zum Teil mehr sarkomatöse Struktur. An Lymphosarkom erinnert nichts. Das ganze macht mehr den Eindruck, als ob es von einem epithelialen Organ, wahrscheinlich der Schilddrüse ausgegangen wäre. Das Bindegewebe stellenweise breit, hyalin, besonders die mehr karzinomähnlichen Teile durchsetzend. In den sarkomatösen Bezirken tritt das bindegewebige Stroma stark zurück. Nekrose ist nirgends zu erkennen. Eine auf Strahlenwirkung deutende Veränderung läßt sich hier nicht feststellen; zumal über das Bild des Tumors vor der Bestrahlung nichts bekannt ist.

In wieweit die Röntgenstrahlen zu dem glänzenden Erfolg der Operation, der vollständige recidivfreie Heilung gefolgt ist, beigetragen haben, ist schwer zu entscheiden. Die Tatsache jedoch, daß der Tumor bereits 4 Jahre vor der Bestrahlung bestanden hat, ohne zu metastasieren, läßt ziemlich sicher annehmen, daß seine Malignität an sich nicht sehr groß war, und man wird wohl die Wirkung der Strahlen im Sinne einer weiteren Beeinträchtigung der Malignität betrachten müssen.

E 461.19. **2. Fall:** Frau F. **Medulläre Struma carcinomatosa mit sarkomähnlichem Bau** (früher über 1 Jahr lang bestrahlt.)

Untersucht werden ein großer intrathorakaler Tumor, Knoten in der rechten und linken Lunge und in der Mamma, sowie ein Hiluspaket rechts.

Der intrathorakale Geschwulstknoten ist männerfaustgroß, von glatter, rötlicher Oberfläche. Auf dem Schnitt von weißgelber Farbe, glatt, neben bröckeligen Zerfallsherden.

Mikroskopischer Befund: Das Bild ist fast überall dasselbe, abgesehen von einem Lungenknoten, der anthrakotische Induration zeigt. Die anderen Lungenknoten, der Mammaknoten, sowie die Schilddrüse zeigen folgenden Bau: Das Gewebe ist im ganzen stromareich und vielfach ausgedehnt nekrotisch. Die besser erhaltenen Partien zeigen manchmal klein alveolären Bau. Die Alveolen werden von größeren epithelartigen Zellen ausgekleidet oder ausgefüllt. An anderen Stellen wiederum ist das Bild mehr sarkomartig. Im faserreichen Stroma liegen vereinzelt überaus verschiedenartige Geschwulstzellen mit unregelmäßigen, manchmal grotesken, sehr großen Kernen in verschiedener Größe des Protoplasmaleibes. Das Bild ist bei der malignen Struma nicht selten. Auch die axillaren Knoten zeigen dasselbe Bild.

Die ausgedehnten Nekrosen, die Zell- und Kernpolymorphie und der Faserreichtum des Stromas könnten für Röntgenwirkung sprechen, doch ist eine solche ziemlich unwahrscheinlich bei dem augenblicklichen Bilde anzunehmen, da die Behandlung bereits erhebliche Zeit zurückliegt.

Zwei eigenartig gebaute maligne Tumoren hat Singer, Assistent des Instituts, eingehend untersucht und beschrieben.

S 588/25. In dem einen Falle handelt es sich um einen 52jähr. Mann D. B., bei dem sich eine partiell ulcerierte Geschwulst der rechten Pharynxhälfte mit Uebergreifen auf den Zungengrund und weichen Gaumen fand. Der Kranke wurde innerhalb 3 Monaten zweimal mit je einer Volldosis bestrahlt, worauf die Geschwulst kleiner geworden sein soll. Nach weiteren 3 Monaten wurde nochmals von beiden Seiten je 70% gegeben. Darnach zunehmende Verschlechterung, nach 2½ Monaten Exitus letalis.

Die **Sektion** ergibt außer dem genannten Tumor ausgedehnte Metastasierung in den cervikalen, paratrachealen und Bifurkations-Lymphdrüsen, in den periaortischen und Leberhilus-Lymphdrüsen, in der Leber, linken Lunge, sowie in der Dura (mit Arrosion des Schädeldaches!).

Histologisch handelt es sich um einen infiltrierend wachsenden, das Grundgewebe ausgedehnt zerstörenden malignen Tumor. Seinem Aufbau nach ist er eine syncytial-reticulär angelegte Geschwulst. Die Geschwulstzellen sind von wechselnder Größe, mit runden, ovalen, länglich gestalteten, mehr oder minder chromatinreichen Kernen. In den Maschenräumen des Reticulums finden sich aus dem syncytialen Verband abgestoßene große, meist mehrkernige Zellen, zum Teil riesenzellenähnliche Gebilde, ferner kleinere Zellelemente, die wohl als Leukocyten zu deuten sind. Zahlreiche symmetrische und asymmetrische Mitosen, Verklumpung des Chromatins, degenerierende, sich auflösende Teilungsfiguren lassen das überstürzte Wachstum und die Hinfälligkeit der Tumorzellen erkennen. Vereinzelt beginnende Nekrosen des Geschwulstparenchyms, die in Kernzerfall und Auflösung des Plasmas ihren Ausdruck finden. Sowohl im syncytialen Verband, als auch außerhalb desselben begegnet man vielfach Zellen, die in ihrem Plasmaleib neben dem anscheinend intakten Kern mehrere kleine, runde, meist dunkel gefärbte Gebilde, allem Anschein nach Chromatinkugeln und -Brocken, aufweisen, und die wahrscheinlich als Phagocyten zu deuten sind.

Das den Tumor umgebende Gewebe ist ohne nennenswerte reaktive Veränderungen, es zeigt nur sehr spärliche, vorwiegend lymphocytäre Infiltrate, sowie prall gefüllte Gefäße mit teilweise verdickter Wandung. Auch innerhalb des Tumors finden sich noch Reste von gefäßführendem Bindegewebe.

Da, wie leider fast immer, über das histologische Bild der Geschwulst vor der Bastrahlung nichts bekannt ist, erscheint es außerordentlich schwer, über durch die Strahlen bewirkte Veränderungen etwas auszusagen. Am ehesten könnte man in der ausgesprochenen Neigung zum Zerfall, wie auch in der Zellpolymorphie und vielleicht der an manchen Stellen vermehrt in Erscheinung tretenden Bindegewebsentwicklung eine Strahlenwirkung erkennen; andererseits spricht aber das starke Wachstum, besonders in den Randpartien, gegen eine solche Wirkung.

S 169/26. In dem zweiten Fall beschreibt Singer einen verjauchenden, nekrotisierenden **malignen Tumor des Rachendaches** bei einem 54jähr. Manne A. S. Die inoperable Geschwulst wurde an 4 aufeinanderfolgenden

Tagen, abwechselnd von rechts und links, bestrahlt und zwar jedes Mal mit etwas schräg gestelltem Glastubus, die untere Augenhöhlen- und Oberkiefergegend von vorne in einer Feldgröße von 4 : 4 cm, bei 190 k.V., 2,5 M.A., in 40 cm Abstand, Filter 0,5 Cu + 1,0 Al., jedesmal 30 Minuten ohne Strahlensammler. Die Behandlung war klinisch ohne Erfolg. 14 Tage nach der letzten Bestrahlung starb der Kranke.

Die **Sektion** ergibt einen verjauchenden, nekrotisierenden malignen Tumor des Rachendaches mit Einschmelzung des Os sphenoidale und Uebergreifen und Zerstörung des Clivus. Durchbruch in die Schädelhöhle. Umschriebene eitrige Meningitis der Basis. Eitrig-jauchiger Zerfall der hinteren und vorderen Siebbeinzellen, sowie der rechtsseitigen Pharynxwand und des retropharyngealen Gewebes.

Histologischer Befund: Das Geschwulstparenchym besteht aus in vollkommen ungeordneten Verbänden liegenden, verschiedenartig gestalteten Zellen. Es sind spindelige Zellen mit dunklen, chromatinreichen Kernen, spärlichem Plasmasaum, mittelgroße Zellen mit mehr rundlicheren, ovaleren, blasseren, chromatinärmeren Kernen, meist mit undeutlich abzugrenzendem Zellplasma. Zwischen diesen beiden Zellformen finden sich alle möglichen Uebergangsbilder. Ueberall sind deutlich Kernteilungsfiguren zu sehen.

In den Randpartien des Tumors, vielleicht im Bereiche jüngerer Infiltration, treffen wir die größeren Zellen als epitheliale Verbände in Zügen und Strängen angeordnet; ein Bild, das dem des Carcinoma solidum entspricht.

Auffallend sind die ausgedehnten Nekrosen des Geschwulstparenchyms. In diesen Nekrosen findet sich — wie die van Gieson-Färbung zeigt — da und dort noch gut erhaltenes fibrilläres Bindegewebe. Schließlich gibt eine Silberfaserfärbung ein Bild, das ein feinstes Netz von Fasern zwischen den Tumorzellen und kleineren Zellverbänden erkennen läßt.

Das den Tumor umgebende Bindegewebe ist entzündlich ödematös aufgelockert, die Fibroblasten oft groß, vollsaftig, von reichlich Plasmazellen und Leukocyten durchsetzt. Ein besonderer Gefäßreichtum fällt nicht auf.

Der Knochen des Keilbeinkörpers ist fast vollkommen zerstört. Reste von spongiösen Knochenbälkchen lassen etwas von als Osteoblasten tätigen Tumorzellen erfolgendem Abbau erkennen.

Es handet sich also um eine maligne, indifferente Geschwulst, in der einerseits das Bild des Alveolärsarkoms vorherrscht, die andererseits aber auch Bilder zeigt, die mehr denen des Carcinoma simplex entsprechen. Eine genaue Klassifizierung läßt sich bei dem Tumor nicht treffen, man wird sich hier wohl mit der Diagnose maligner Tumor abfinden müssen.

Der Tumor neigt in ausgedehnter Weise zum Zerfall, doch läßt sich stellenweise bemerkenswerte Bindegewebsentwicklung feststellen. Vielleicht ist gerade hierin, sowie in der Polymorphie der Zellen und in der entzündlichen Veränderung des den Tumor umgebenden Bindegewebes eine Strahlenwirkung zu erblicken; andererseits ist jedoch das infiltrierende Wachstum in den Randpartien und die zahlreichen Mitosen nicht mit einer solchen in Einklang zu bringen.

Ueberblicken wir nunmehr die zahlreichen Untersuchungsergebnisse und versuchen wir uns darüber klar zu werden, was das Charakteristische der Röntgenstrahlenwirkung auf die Neubildungen, im besonderen der bösartigen Neubildungen, ist, so begegnen wir dabei den größten Schwierigkeiten. Wir müssen erkennen, daß es trotz der Fülle der histologischen Einzelbefunde nicht möglich ist, ein klares Bild zu bekommen von dem Ablauf der Veränderungen unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen. Unsere Beobachtungen erstrecken sich eben immer nur auf einzelne Momente im Ablauf des Geschehens; fortlaufende Untersuchungen, wie im Experiment, treffen wir nur in den seltensten Fällen. Außerdem hat jede Geschwulst ihren eigenen Charakter, ihre biologischen Eigentümlichkeiten, die von den verschiedensten Faktoren bestimmt werden und von denen die Strahlenwirkung beeinflußt wird (Opitz). Sicher ist auch die Konstitution des Trägers von großer Bedeutung für den Grad der Strahlenempfindlichkeit. So wird angegeben, daß früh bestrahlte Tumoren empfindlicher seien als spät bestrahlte. Bei Kachektischen ist oft überhaupt kein Einfluß der Strahlen auf die Geschwülste festzustellen. Diese mangelnde Strahlenempfindlichkeit beruht nach Strauß nicht auf örtlicher, sondern auf allgemeiner Grundlage. So soll auch die Haut Kachektischer viel höhere Strahlendosen vertragen, als die des Gesunden. Unterwirft man die vorhandenen Befunde einer kritischen Betrachtung, so muß zunächst betont werden, daß alle bisher durch die Röntgenstrahlen erzeugten Veränderungen auch spontan vorkommen und keineswegs spezifisch sind für die Wirkung dieser Strahlen. Wenigstens läßt sich mit den augenblicklich zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln histologisch nicht mit Sicherheit feststellen, ob eine Geschwulst bestrahlt wurde oder nicht.

Trotzdem sind zahlreiche Veränderungen als Röntgenstrahlenwirkung sichergestellt. Die wesentlichste Wirkung der therapeutischen Strahlendosis ist zweifellos die Vernichtung der Zelle, und zwar bestimmter zelliger Elemente, im speziellen Falle der Tumorzellen (Halberstädter, Loeb), worauf ja die ganze Tiefentherapie schließlich abzielt. Daß eine solche Wirkung sich praktisch in den meisten Fällen erzielen läßt, zeigen die Resultate der histologischen

Untersuchungen. Der Grund dafür ist gegeben in dem verschiedenen Empfindlichkeitsgrad der verschiedenen Gewebselemente gegenüber der strahlenden Energie, wie bereits erwähnt wurde. Wir haben auch schon darauf hingewiesen, daß sämtliche Gewebsarten von den Strahlen beeinflußt werden, nur eben verschieden stark, sodaß eine „elektive" Strahlenwirkung im eigentlichen Sinne, die nur Beeinflussung bestimmter, besonders empfindlicher Zellen im Auge hat, nicht haltbar erscheint. Allein die große Zahl der Mitteilungen über Strahlenschädigungen mußte den Anlaß dazu geben, den Begriff der elektiven Strahlenwirkung stark einzuschränken, sodaß man allenfalls von einer relativen Elektivität jetzt noch sprechen könnte.

Da nicht alle Krebszellen in einer Geschwulst zugleich geschädigt werden können, ist zu vermuten, daß auch die einzelnen Zellen innerhalb desselben Krebses verschieden strahlenempfindlich sind. An Erklärungen für diesen Umstand fehlt es nicht. Perthes, Loeb u. a. sind der Ansicht, daß die Zellen am empfindlichsten sind, wenn sie sich im Stadium der Teilung befinden, woraus Piergrossi weiter schließt, daß ein Karzinom um so strahlenempfindlicher ist, je stärker es proliferiert, je größer also sein Zellteilungsvermögen ist. Demgegenüber machen andere Forscher die Radiosensibilität vom Alter der Zelle abhängig. So glaubt v. Hansemann, daß ältere Geschwulstzellen leichter zerstört werden als solche, die eben aus der Teilung hervorgegangen sind; eine Ansicht, die keineswegs unmöglich erscheint, wenn man sich unter den älteren Geschwulstzellen solche vorstellt, die kurz vor dem spontanen Absterben stehen. Nemenow faßt diese beiden Erklärungen zusammen, indem er sagt, die Röntgenstrahlen rufen das Altern der Zellen hervor (wahrscheinlich durch Schädigung des Stoffwechsels, durch Retention der Stoffwechselprodukte). Außerdem muß nach seiner Auffassung auch die Karyokinese als Ausdruck des Alterns der Zelle betrachtet werden. (Regaud erklärt damit die therapeuthischen Erfolge bei fraktionierter Bestrahlung der Tumoren.)

Eine Fernwirkung auf die Metastasen ist histologisch nicht nachweisbar. Nach Baensch ist bei ausschließlicher Bestrahlung des Primärtumors in haematogen entstandenen Metastasen keine Wirkung festzustellen, dagegen wurde Rückbildung von lymphogenen Meta-

stasen (Drüsenmetastasen) beobachtet. Vielleicht ist hierin eine Wirkung der durch die Bestrahlung geförderten körpereigenen Abwehrkräfte (Opitz) zu sehen.

Ueber die Tiefenwirkung der Röntgenstrahlen sind die Angaben verschieden. Bumm und Warnekros sahen 1910 bei ausgesuchter Härte der Strahlen Veränderungen bis zu 10 cm Tiefe, während David und Gabriel in neueren Untersuchungen solche nur bis 5 cm Tiefe sicherstellen konnten.

Die Zeit, die nötig ist, um die Geschwulstzellen zu zerstören, läßt sich aus dem histologischen Befunde schwer ermitteln. Bei manchen besonders empfindlichen Neubildungen, z. B. beim Lymphosarkom mit seinen unreifen Zellelementen, wurden schon Stunden und Tage nach der Bestrahlung schwere Veränderungen festgestellt. Bei manchen Sarkomen soll die Zerstörung so rasch erfolgen, daß durch die entstehenden Toxine ernstliche Schädigungen verursacht werden. Bei den Karzinomen sind die zeitlichen Veränderungen nach der Bestrahlung schwieriger zu übersehen, da Untersuchungen gleich nach der Bestrahlung nicht vorliegen. Wann die ersten histologischen Veränderungen auftreten, ist noch nicht bekannt. Die wenigen vorhandenen Berichte weichen stark voneinander ab. Es wird dies ganz von der Empfindlichkeit der Geschwulst und von der Art der Bestrahlung abhängen. Vielfach zeigen sich 8 oder 14 Tage nach der Bestrahlung noch keine deutlichen Unterschiede zwischen einem bestrahlten und nicht bestrahlten Karzinom. Manchmal ist nur eine deutliche, kleinzellige Infiltration das einzig Auffallende. Und doch sind diese Zellen nach Wintz nicht mehr echten Karzinomzellen gleichzusetzen, „denn sonst könnte sich ein solcher Tumor nicht ohne jede weitere Behandlung zurückbilden.“ Aus diesen Beobachtungen schließt Wintz, daß der richtige Weg der Röntgentherapie die biologische Umstimmung der Karzinomzellen, die „Kastrierung“ derselben, ist. Oftmals treten die degenerativen Vorgänge erst verhältnismäßig lange Zeit nach der Bestrahlung in Erscheinung. Diese Nachwirkung erklärt sich Perthes durch Störung der Funktion der Zellteilung zustande gekommen.

Die degenerativen Veränderungen an den Zellen lassen sich immer nur kurze Zeit nach der Strahleneinwirkung feststellen; solche

Zellen werden durch Phagocytose oder fermentative lytische Prozesse sehr rasch abgebaut. Deshalb muß die histologische Untersuchung so früh wie möglich nach der Bestrahlung erfolgen. Werden gelegentlich längere Zeit nach der Bestrahlung wuchernde Krebszellnester mitten im Narbengewebe gefunden, so handelt es sich wohl meist um Zellen, die erst kurz in das Gewebe hineingewachsen sind und von den Strahlen überhaupt nicht getroffen wurden. Nach anderer Ansicht sollen gewisse Krebszellen den Strahlen widerstehen, sodaß sie zwar geschwächt und gehemmt, in einen gewissen „Schlummerzustand" versetzt, aber nicht vernichtet werden (Clunet, M. Fränkel).

Von besonderem Interesse für die Erklärung der Veränderungen nach Röntgenbestrahlung ist die Frage der **Reizwirkung,** d. h. die Frage, ob die Röntgenstrahlen in geringen Dosen direkt wachstumanregend auf die Zellen wirken können, entsprechend dem Arndt-Schulz'schen Grundgesetz, wonach schwache Reize die Lebensfähigkeit anfachen, mittelstarke sie fördern, starke sie hemmen und stärkste sie aufheben. Verschiedene Autoren glauben eine solche direkte Reizwirkung auf die Krebszellen beobachtet zu haben. Holzknecht, Jüngling u. a. konnten jedoch durch geringe Strahlendosen eine direkte, wachstumanregende Wirkung auf die Krebszellen nicht erzielen. Dagegen sprechen auch experimentelle Untersuchungen am Tier (Nather und Schinz) und die praktischen Erfahrungen der Therapie, da man sonst bei therapeutischen Bestrahlungen viel häufiger ein „Wildwerden" der Karzinome in den peripheren Geschwulstteilen infolge der Streustrahlung beobachten müßte. Daß das Arndt-Schulz'sche Grundgesetz für die Röntgenstrahlen nicht gelten kann, haben Frick und Krüger, Holzknecht und Pordes u. a. gezeigt. Die letztgenannten Autoren erklären: Das Arndt-Schulz'sche Gesetz ist kein Gesetz, nicht einmal eine durchgehende Regel. Die Röntgenstrahlenwirkung ist als **Relaiswirkung** aufzufassen, d. h. eine kleine störende Kraft beeinflußt das Spiel großer Kräfte (Holzknecht, Opitz).

Die formativen Vorgänge nach Röntgenbestrahlung, z. B. Karzinombildung im Anschluß an chronische Exzeme, sind nicht als direkte Reizwirkung der Strahlen auf die Gewebe aufzufassen, sie verhalten

sich in dieser Beziehung nicht anders als andere Erreger chronisch entzündlicher und blastomatöser Wucherungen (Marchand).

Wahrscheinlich handelt es sich auch nicht um eine Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Zelle im Sinne einer primären, direkten Reizung zum Wachstum, sondern im Sinne einer **primären Schädigung** und einer erst durch diese ausgelösten sekundären Steigerung des Wachstums oder der Funktion.

Stephan unterscheidet zwischen einem Wachstumsreiz und einem Funktionsreiz. Er meint, daß man mit geringen Dosen eine Funktionssteigerung gewisser mit der Abwehr beschäftigter Zellen erreichen könne (s. Tuberkulose). So soll die erstrebte günstige Wirkung beim Karzinom nicht auf der (bei starken Dosen) rasch eintretenden Abtötung der Geschwulstzellen beruhen, sondern auf einem funktionssteigernden Reiz auf die Bindegewebszelle und damit einer erhöhten Abwehrfunktion gegenüber dem Karzinom. (Derselben Ansicht ist auch Simon.)

Wenn es möglich ist, daß die Röntgenstrahlen aus einer großen Zahl von Zellen nur einzelne schädigen und auch diese vielleicht nur in einem Teile ihres Protoplasmas oder Kernes (vielleicht im Sinne der Dessauer'schen Punktwärmentheorie), dann ist es verständlich, daß diese partiellen Schädigungen als starke Wachstumsreize wirken können. Daß solche intrazelluläre Schädigungen in Form von partieller Zellnekrose auch spontan vorkommen, wissen wir aus der allgemeinen Pathologie (partielle Nekrose der Langhans'schen Riesenzellen und der Muskelzellen bei wachsartiger Degeneration).

Die verschiedenen **histologischen Veränderungen,** die unter der Wirkung der Röntgenstrahlen auftreten, haben wir bereits ausführlich besprochen. Bei den Geschwülsten handelt es sich vorwiegend um regressive, degenerative Veränderungen der spezifischen Geschwulstzellen und reaktiv entzündliche Vorgänge am Zwischengewebe. Diese Vorgänge regressiver Natur unterscheiden sich in nichts von den bekannten degenerativen Veränderungen, die auch spontan bei Geschwülsten auftreten; es bestehen in dieser Beziehung höchstens **quantitative** Unterschiede.

Man findet — mit Prym — alle Stadien der regressiven Metamorphose von den ersten Degenerationsformen der Zellen bis zur vollständigen Nekrose des Gewebes; bei zellreichen Sarkomen und Karzinomen kommt es gelegentlich zur Erweichung der Geschwulst bis zur Verflüssigung.

Bei sehr empfindlichen Geschwulstzellen, wie den Elementen des kleinzelligen Rundzellensarkoms, verschwinden die Zellen unter Karyolyse, die Kerne verlieren ihre Färbbarkeit und liegen nur mehr als Schatten im Gewebe, oder sie gehen unter den Erscheinungen des Kernzerfalls, der Pyknose und der Karyorrhexis zugrunde. Beim Karzinom sind die Erscheinungen des Zelluntergangs im Prinzip dieselben, nur lassen sie sich nicht so leicht verfolgen, weil die Karzinome ganz in ihrer Art verschieden sind und meist nicht so prompt auf die Bestrahlung reagieren.

Mitunter begegnet man riesengroßen Zellgebinden mit entsprechend großen, chromatinreichen Kernen, deren Entstehung verschieden gedeutet wurde. Wahrscheinlich handelt es sich nicht um reine Degenerationsformen, sondern um atypische Riesenmitosen, die durch überstürzte Regenerationsversuche der Zelle entstanden sind (Prym, Perthes u. a.). Aber keineswegs sind solche Riesenformen charakteristisch für Strahlenwirkung. Im Prinzip dieselben Zellen kommen bei malignen Tumoren verschiedenster Art, besonders bei schnell wachsenden, nicht selten vor.

Das eigentliche Verschwinden der Zellen läßt sich im histologischen Bilde kaum verfolgen.

In manchen Fällen findet man die Zelltrümmer in massenhaft auftretenden, phagocytär wirkenden Riesenzellen. Im Anschluß an den Zelluntergang kommt es, als natürliche Reaktion, zu Phagocytose und anderen entzündlichen Veränderungen, vor allem rundzelliger Infiltration und Bildung jugendlichen Granulationsgewebes. Dieses entzündliche Gewebe durchwächst die Lücken zwischen den geschädigten und gelockerten Epithelien.

Den Veränderungen am Geschwulstparenchym gehen parallel solche am Stroma. Dabei wirft sich wieder die Frage auf, vermögen die Röntgenstrahlen eine direkt wachstumanregende Wirkung auf das Bindegewebe auszuüben oder handelt es sich auch hier, wie

wir es z. B. bei der Tuberkulose als am naheliegendsten und wahrscheinlichsten entwickelt haben, um reaktive Bindegewebswucherung? Das histologische Bild gibt uns nicht ohne weiteres die Antwort auf diese Frage. Obwohl einzelne Beobachtungen für einen direkten Reiz der Strahlen zu sprechen scheinen, gilt doch heute allgemein die Auffassung, daß es sich nur um eine indirekte Wirkung handelt. Im Gewebsschnitt läßt sich einwandfrei feststellen, daß das Krebsgewebe durch die strahlende Energie degenerativ beeinflußt wird. Nach den Regeln der allgemeinen Pathologie müssen diese degenerativen Veränderungen unbedingt von solchen entzündlicher Natur und diese wiederum von Bindegewebsbildung gefolgt sein. Das histologische Bild zeigt uns auch in den meisten Fällen diese Stadien, zwar nicht in ihrer Aufeinanderfolge, sondern als Querschnitt nebeneinander. Da der Untergang der Krebszellen durch die Strahlenwirkung zweifellos beschleunigt wird, wird auch die reaktive Bindegewebswucherung stürmischer verlaufen und der Befund in dieser Hinsicht ausgeprägter sein als bei unbestrahlten Tumoren. Gegen eine direkte Reizwirkung auf das Bindegewebe sprechen nicht zuletzt auch die äußerst schlechten Erfolge der therapeutischen Röntgenbehandlung beim Scirrhus. Das häufig auftretende hyaline und sklerotische Bindegewebe entsteht nach v. Hansemann unter der Strahlenwirkung aus dem alten Bindegewebe in der Umgebung der Geschwulst. Nach derselben Ansicht soll das sklerotische Gewebe auch für sich imstande sein, manche Krebsherde zu ersticken und dadurch zur Ausheilung zu bringen.

Fast regelmäßig findet man nach Bestrahlung eines Tumors im histologischen Bilde Veränderungen an den Gefäßen, wie wir sie auch sonst nach Strahleneinwirkung nicht selten finden: Verdickung und Hyalinisierung des Endothels, oftmals auch schwerere Prozesse mit Obliteration der Gefäße. Es läßt sich jedoch auch hier histologisch nicht ohne weiteres entscheiden, ob diese Veränderungen durch primäre Strahlenwirkung bedingt sind oder erst sekundär entstehen, wenn das von ihnen ernährte Parenchym zugrunde gegangen ist. Zweifellos sind die Gefäßveränderungen nicht ohne Bedeutung für den Untergang des Geschwulstgewebes infolge der dadurch verursachten Zirkulationsstörungen in diesem Gebiet (Scholtz), immerhin wird man diesen Faktor nicht überschätzen dürfen.

Daß es in erster Linie die direkte lokale Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Krebszelle selbst ist, die den therapeutischen Erfolg bedingt, konnte Jüngling an einem eindrucksvollen Beispiel zeigen. Bei zwei durch eine 3 mm dicke Bleischeidewand voneinander getrennten Bestrahlungsfeldern eines Brustkrebses hörte die Strahlenwirkung beiderseits haarscharf am Rande der Platte auf, während eine entzündungserregende oder kapilläre Beeinflussung diffus einen größeren Bezirk betroffen haben müßte.

Wir kommen also zu dem Ergebnis, daß alle nach Bestrahlung beschriebenen Beobachtungen sich sehr wohl erklären lassen durch eine primäre Einwirkung auf das Geschwulstparenchym und sekundäre Veränderungen am Gefäßapparat und Zwischengewebe. Für Strahlenwirkung charakteristische Reaktionsformen lassen sich dabei nicht feststellen, es handelt sich auch hier nur um quantitative Unterschiede gegenüber dem unbestrahlten Zustand. Im Uebrigen kommen alle diese degenerativen und reaktiven Veränderungen auch spontan vor.

Sind wir zwar nach alledem geneigt, die Röntgenstrahlen in erster Linie an den Geschwulstzellen selbst angreifen zu sehen, so wird man doch die Möglichkeit erwägen müssen, daß auch dem Geschwulststroma eine aktive Bedeutung zukommt für die Zerstörung des Tumors, d. h. daß auch das Stroma durch die Strahlen Veränderungen erleidet, die zur Vernichtung der Geschwulst beitragen. Dieser Gedanke ist gerade neuerdings sehr stark in den Vordergrund der Strahlentherapie der Geschwülste, in Sonderheit der Krebse, getreten, wohl auch in Anlehnung an bestimmte Spontanheilungsvorgänge in Krebsgeschwülsten (Ribbert).

Zweifellos besitzt der Körper gegenüber den bösartigen Geschwülsten wichtige Abwehrkräfte lokaler und allgemeiner Art. Dafür sprechen auch die zwar nicht sehr zahlreichen Spontanheilungen bei Sarkomen und Karzinomen, wie sie gelegentlich beobachtet werden konnte (Cordes, Reichel, Sauerbruch und Lebsche u. a.). Die histologischen Bilder sind dabei ganz ähnlich denen nach Röntgenbestrahlung; auch sie werden beherrscht von Zelluntergang und zum Teil mächtigen Granulationswucherungen. Wie schon angedeutet, sieht Stephan die Wirkung der Röntgenstrahlen

auf das Karzinom in erster Linie bedingt durch die erhöhte Abwehrfunktion der Bindegewebszellen. Außerdem wurde schon mehrfach darauf hingewiesen, daß beim Untergang der sehr strahlenempfindlichen Lymphocyten vielleicht Stoffe frei werden, die die Krebszellen zerstören oder sensibilisieren.

Zu diesen lokalen Abwehrkräften des Körpers kommen sicher noch solche allgemeiner Art hinzu, welche vielleicht hormonal (durch „Nekrohormone" im Sinne Caspari's) bedingt sind, vielleicht durch Einwirkung der Strahlen auf die Gewebssäfte (Opitz), insbesondere das Blut und seine Bestandteile, bewirkt werden; Veränderungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Interessant sind die Ergebnisse von Krötz, der eine Umlagerung im Mineralhaushalt (Zunahme von Kalium und Phosphaten, Abnahme von Calcium) und nach vorübergehender Acidosis eine Daueralkalose des Blutes fand. Es sind das bemerkenswerte Parallelen der Strahlentherapie zur Proteinkörpertherapie, die dazu geführt haben, sämtliche Strahlenfolgen als Reizwirkung durch Zerfallsprodukte im Sinne der Proteinkörpertherapie aufzufassen und z. B. das Ziel der Strahlenbehandlung des Krebses nicht mehr in einer primären Abtötung der Krebszellen, sondern in einer unspezifischen Immunisierung des Organismus sehen wollen. Auch die Beeinflussung von Entzündungen durch Röntgenstrahlen wird durch Sensibilisierung und Immunisierung vermittels der Zerfallsprodukte erklärt (W. Landau).

Wieweit die Strahlenbehandlung berufen ist, diese allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus im Kampfe mit den Neubildungen zu unterstützen, ist bis jetzt noch nicht geklärt. Ob es gelingt, mit Bestrahlung des endokrinen Systems hier günstig zu wirken, läßt sich pathologisch-anatomisch noch nicht entscheiden. Des weiteren ist es sehr fraglich, ob es möglich sein wird, eine Bindegewebswucherung auf hormonalem Wege durch Strahlenwirkung zu erreichen (Wätjen). Zuzugeben ist, daß Krebse des Genitaltraktus vom Zwischenhirn bezw. von der Hypophyse aus beeinflußt werden können (Prym).

Verschiedentlich wird berichtet, daß die Geschwülste unter der Röntgenbehandlung ihren Charakter ändern, daß die Tumoren

weniger bösartig werden und daß diese Aenderung des Charakters auch im histologischen Bild zum Ausdruck kommt. Kann man hierbei statt einer zerstörenden eine mehr zur Ausreifung führende Einwirkung feststellen, so mag dies einmal von der Art der angewandten Dosis, dann aber auch von der besonderen Eigenart des betreffenden Krebses abhängen. Nach Prym läßt sich oft schwer entscheiden, ob es sich in solchen Fällen wirklich um Folgen der Bestrahlung handelt, da auch unbestrahlte Krebse oft an verschiedenen Stellen vollkommen verschiedenen Aufbau zeigen. Außerdem fehlt jegliche Kenntnis darüber, wie verschieden ein maligner Tumor zu verschiedenen Seiten aussieht. Doch liegen teilweise so eindrucksvolle Beobachtungen vor (Aschoff, v. Franqué und Prym), daß man wenigstens in diesen Fällen an der Strahlenwirkung kaum zweifeln kann. Eine andere Frage ist jedoch, ob durch eine derartige Umstimmung die Bösartigkeit der Geschwülste abnimmt. Obwohl dies im allgemeinen angenommen wird, so ist doch einzuwenden, daß z. B. die unter der Bestrahlung zur Verhornung kommenden Hautkrebse bösartiger sind, als die nicht verhornenden (Coenen), und also die Umstimmung nicht immer gleichbedeutend ist mit einer Heilwirkung.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Geschwülste nach Röntgenbestrahlung zusammen, so muß leider zugegeben werden, daß der praktische Erfolg gering ist. Die Veränderungen nach Strahleneinwirkung sind keine qualitativ charakteristischen, sodaß man dem histologischen Praeparat nicht mit Sicherheit ansehen kann, ob der Tumor bestrahlt worden ist oder nicht. Ebensowenig aber läßt sich aus dem histologischen Aufbau des Karzinoms zur Zeit ein Schluß auf die größeren oder geringeren Aussichten der Strahlenbehandlung ziehen. Karzinome von verschiedenem Bau reagieren manchmal sehr gleichartig, solche von gleichem Bau sehr verschieden. Zweifellos kommt es viel weniger auf die Zellform, als auf das Stadium, in welchem die Erkrankung zur Behandlung kommt, und auf die besonderen örtlichen und allgemeinen Verhältnisse an (v. Franqué). Immerhin läßt sich bei manchen Neubildungen wenigstens mit Wahrscheinlichkeit der Grad ihrer Strahlenempfindlichkeit voraussagen.

Aus den verschiedenen Befunden können wir schließen, daß eine erfolgreiche Röntgenstrahlenbehaedlung charakterisiert ist durch die Vernichtung eines großen Teiles der Geschwulstzellen unter Schonung des Geschwulstbettes. Die Strahlen müssen also derart dosiert sein, daß möglichst viele Geschwulstzellen zerstört werden, das Gefäßsystem und das Bindegewebe mit seinen wichtigen Abwehrkräften aber erhalten bleibt. Diese Abwehrkräfte werden wahrscheinlich durch den Zerfall der Geschwulstzellen ausgelöst und verstärkt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. S. Oberndorfer, für die Ueberlassung des Themas, sowie für die gütigen Ratschläge, die Korrektur und die Uebernahme des Referates verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich Erwin Horn am 27. Mai 1904 zu Ulm a. D. als Sohn des Zahntechnikers Paul Horn.

Besuchte vom Jahre 1912 bis 1922 das Realgymnasium in Ulm, das ich im Jahre 1922 mit der Reifeprüfung absolvierte.

Das Studium der Medizin begann ich im S. S. 1922 an der Universität Tübingen, nach zwei Semestern übersiedelte ich an die Universität München. Hier legte ich im Sommer 1924 die ärztliche Vorprüfung und zu Beginn des Winter-Semesters 1924 auch noch die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Die klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in München bis zum Abschluß des medizinischen Studiums mit der ärztlichen Prüfung im Sommer 1927.